Aus der Chirurgischen Universitätsklinik München
Vorstand: Professor Dr. Georg Magnus

Die inneren Ursachen der Pseudarthrose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fritz Strähuber
München

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik München
Vorstand: Professor Dr. Georg Magnus

Die inneren Ursachen der Pseudarthrose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fritz Strähuber
München

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor Dr. *Georg Magnus*

Tag der mündlichen Prüfung:
17. Juli 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Man versteht unter dem Begriff Pseudarthrose einen Zustand, in welchem die Knochenbruchfestigung für dauernd ausbleibt, so daß an der Bruchstelle eine abnorme Beweglichkeit zurückbleibt. Es gibt Ausnahmen bezüglich der abnormen Beweglichkeit und bezüglich des „dauernd". Die abnorme Beweglichkeit kann infolge eines Brückenkallus fehlen und eine Pseudarthrose kann auch einmal nach 10 Jahren spontan ausheilen *[Rostock*(128)]. Die Pseudarthrose ist heute keine ätiologische Einheit mehr. Es hat sich als notwendig erwiesen verschiedene Arten streng voneinander zu unterscheiden. Die Einteilung geschieht am besten (nach *Magnus)*(93) in

1. Defektpseudarthrosen,
2. Gemeine Pseudarthrosen,
3. Pseudarthrosen aus mangelhafter Kallusbildung.

Diese Unterscheidung ist nicht nur deshalb zu machen, weil jeder dieser drei Arten von Pseudarthrosen eine andere Ätiologie zugrunde liegt, sondern weil sie auch vielleicht ein verschiedenes therapeutisches Vorgehen erfordern. Die Ursache der Defektpseudarthrose ist die Unzulänglichkeit des Regenerationsvermögens des menschlichen Organismus. Die gemeine Pseudarthrose, bei der es sich nach *Biers* Meinung um die durch einen krankhaften, metaplastischen Reiz hervorgerufene Nachahmung eines Gelenkes, nach Ansicht anderer Autoren [*Magnus*(93)] um die Auswirkung rein mechanischer Momente handelt, ist durch einen oft sehr üppigen Kallus und die Hartnäckigkeit, mit der sie an einer bestimmten Stelle haftet, charakterisiert. Es wird in der Literatur von zahlreichen Autoren darauf hingewiesen, daß das Pseudarthroseproblem und das Problem der verzögerten Kallusbildung zu wenig auseinandergehalten werden und infolgedessen viele Arbeiten über Pseudarthrosen weniger zur Klärung dieses Problems beitragen, sondern es verwirren. Dazu läßt sich folgendes sagen: So wenig die verzögerte Kallusbildung mit der gemeinen Pseudarthrose zu tun hat, so sehr ist sie mit dem Problem der Entstehung der Pseudarthrose nach verzögerter Knochenbruchheilung, der Pseudarthrose aus mangelhafter Kallusbildung verknüpft. Die Ursachen

dieser beiden Komplikationen der Frakturheilung sind sicher die gleichen. Die Pseudarthrose nach verzögerter Knochenbruchheilung ist gleichsam eine vollkommen verzögerte Kallusbildung. Die Tatsache, daß es zur Heilung vieler Pseudarthrosen nur einer Anregung der ins Stocken geratenen Kallusbildung (durch Reiben der Knochenstümpfe gegeneinander, Anbohrung, Aufsplitterung der Pseudarthrose) bedarf, spricht für die Richtigkeit einer solchen Auffassung.

Nach *Lexer*(87) ist ein Erlahmen derjenigen Kräfte, die den Kallus bilden, die gemeinsame Ursache der Pseudarthrosen. In schroffem Gegensatz dazu schreibt *A. Bier*(13): „zunächst muß mit dem schwerwiegenden Irrtum aufgeräumt werden, als sei ein Ausbleiben der Kallusbildung schuld an den Pseudarthrosen". In diesen beiden Sätzen scheint sich eine große Meinungsverschiedenheit zwischen *Lexer* einerseits und *Bier* andrerseits zu zeigen. Dieser Gegensatz besteht aber nur solange, als man diese beiden Auffassungen als allgemeingültig für das Entstehen von Pseudarthrosen betrachtet. Dagegen besteht *Lexers* Ansicht für die Entstehung der Pseudarthrose aus mangelhafter Kallusbildung und *Biers* Anschauung für die „gemeine Pseudarthrose" sicherlich zu Recht.

Zweck dieser Arbeit soll sein aus der Literatur unser Wissen über innere Ursachen der Pseudarthrosenbildung zusammenzustellen, d. h. über alle Ursachen, die im menschlichen Organismus liegen, mit Ausnahme derer, die von außen her die Frakturheilung hindern oder die an der Frakturstelle selbst dem Heilungsprozeß im Wege stehen. Da die Ursache der Defektpseudarthrose in der Art der Fraktur selbst liegt, scheidet sie bei unserer Betrachtung aus. Auch ist es nicht möglich aus der neueren Literatur die von *Bier* aufgestellte Theorie des „metaplastischen Reizes" als Entstehungsursache der „gemeinen Pseudarthrose" weiter, als es von *Bier* schon geschehen ist, auszuführen. So wird sich unsere Betrachtung auf die inneren Ursachen der verzögerten Frakturheilung und damit der Pseudarthrose nach verzögerter Knochenbruchheilung beschränken müssen.

Es ist ohne weiteres klar, daß die Hauptaufgabe bei der Frakturheilung den knochenbildenden Zellen (Osteoblasten) zufällt. Das Vorhandensein und hohe Vitalität dieser Zellen ist zur Heilung einer Fraktur das Wichtigste. Ebenso selbstverständlich ist es aber, daß diese Zellen nur kleinste Glieder des Gesamtorganismus sind und ihre Lebenskraft von dem einwandfreien Funktionieren dieses Organismus abhängt. Der äußere und innere Stoffwechsel, der Blut-, Hormon- und Innervationsweg sind die Mittel, die alle Zellen zu

einer Gesamtheit, zum Organismus machen und sind zugleich die Bedingungen, an die das Leben und die Funktion jeder Zelle geknüpft ist. Durch diese Überlegungen erscheint es uns möglich, daß Störungen des äußeren und inneren Stoffwechsels, Ernährungsschäden, mangelhafte Blutversorgung, Erkrankungen des Hormon- oder Nervensystems die Knochenbruchheilung hemmt oder überhaupt nicht zustande kommen läßt. Auch durch Alter und konstitutionelle Minderwertigkeit pflegt man sich öfters eine ungenügende Funktion von Zellen oder eines Organes zu erklären. Da die Heilung eines Knochenbruches über das alltägliche Maß hinausgehende Anforderungen an den menschlichen Körper stellt, so wäre es auch denkbar, daß Schäden des Organismus, die in normalen Zeiten nicht offenkundig waren, sich erst in dem Augenblick der erhöhten Inanspruchnahme und vielleicht nur an der Stelle der Fraktur sich äußern. Die verzögerte Knochenbruchheilung oder die Pseudarthrose nach verzögerter Knochenbruchheilung ist dann gleichsam ein Symptom einer inneren Krankheit.

Es ist verständlich, daß man nach inneren, allgemeinen Ursachen der Pseudarthrose zu suchen begann, zumal da die lokalen Ursachen, wie z. B. mangelnde Ruhigstellung, Interposition von Weichteilen, Infektion usw. für das Entstehen der Pseudarthrose nicht immer eine restlos befriedigende Erklärung abgaben.

I. Konstitution und Alter.

Die allgemeine ererbte Körperverfassung beeinflußt sicherlich die Heilungs- und Regenerationsvorgänge. Der verschieden schnelle Verlauf einer Wundheilung, der ja der Betrachtung leichter zugänglich ist als die Regenerationsvorgänge am Knochen, berechtigen uns zu dieser Auffassung. Das Vorkommen von Narbenkelloiden bei manchen Menschen, einer bestimmt konstitutionell bedingten Abwegigkeit der Wundheilung, kann uns vermuten lassen, daß es sich bei der Pseudarthrose um eine ähnliche Entgleisung des Regenerationsprezesses am Knochen handelt, zumal da — wie *Brun*[26] schreibt — das histologische Bild des Narbengewebes zwischen den beiden Knochenstümpfen bei Pseudarthrosen sehr an das des Kelloids erinnert. *Vogel*[152] schreibt über die Konstitutionsbedingtheit von Pseudarthrosen: „Es scheint eine persönliche, vielleicht erbliche Disposition zu mangelhafter Kallusbildung zu geben, die nicht in abnormer Schwäche des Gesamtorganismus besteht, sondern in einer Dyskrasie des Stratum fibrosum". Er behauptet, daß vielfach Menschen mit Zeichen von angeborener Bindegewebsschwäche, wie

Belastungsdeformitäten, Hernien, Varizen, Ptosen, Plattfüßen usw. zu verzögerter Frakturheilung neigen. Es ist jedoch auffallend, daß man Pseudarthrosen sehr häufig bei muskelkräftigen, starkknochigen Männern mit keinerlei Anzeichen konstitutioneller Minderwertigkeit des Binde- und Stützgewebes findet. Es ist auch nicht zu übersehen, daß *Bier*(13), der sich mit großer Gründlichkeit mit dem Pseudarthroseproblem beschäftigt hat, zu dem Schluß kommt, daß von krankhafter Vererbung, Disposition und Konstitution bei dem Auftreten von Pseudarthrosen keine Rede sein kann. Wollten wir die Konstitutuion als Ursache der Pseudarthrosen betrachten, so müßte es uns ein unergründliches Rätsel bleiben, warum bei Vorhandensein mehrfacher Knochenbrüche bei einem Menschen manche heilen und andere pseudarthrotisch werden, und ebenso warum bei manchen Menschen Knochenbrüche früher komplikationslos verheilten, während eine später aufgetretene Fraktur zur Pseudarthrose wurde.

Man findet in der Literatur häufig das Alter als allgemeine Ursache der Pseudarthrose angegeben. *Lauche*(85) äußerte die Ansicht, daß mit zunehmendem Alter die in den Geweben selbst gelegene Fähigkeit sich unabhängig von funktionellen Reizen zu differenzieren abnimmt, und die Differenzierung weitgehend von Umweltseinflüssen, vor allem mechanischen Momenten abhängig wird. Bei Beanspruchung des neu sich bildenden Gewebes an der Frakturstelle auf Zug besteht im Alter die Gefahr, daß sich nur faseriges Bindegewebe bildet, bei abscherender Einwirkung infolge mangelhafter Ruhigstellung entsteht Gleitgewebe, d. h. Knorpel. Während also bei jungen Menschen unabhängig von funktionellen Reizen das Kallusgewebe knöchern wird, kommt es bei alten unter der Wirkung von Zug oder Abscherung zur Pseudarthrosenbildung. Man müßte demnach Frakturen bei alten Leuten frühzeitig auf Druck beanspruchen, damit sie knöchern verheilen.

Nach den Untersuchungen von *Pommer*(118) liegen im Alter physiologischer Weise andere Bedingungen für die Frakturheilung vor, indem der zeitlebens stattfindende innere Knochenumbau im Sinne eines Überwiegens des Knochenabbaus vor sich geht. Als sichtbares Zeichen dessen wird die senile Osteoporose gewertet. Als Ursache für das Überwiegen des Knochenabbaus vermutet *Stocker*(141), daß das normale Verhältnis zwischen Calcium und Phosphor im Körper nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, also Störungen im Mineralstoffwechsel. Nach *W. Müller*(101) scheint der Prozeß der Kallusbildung jedoch unabhängig vom physiologischen Knochenumbau zu sein.

Andere Autoren [*Lexer*(87), *Götze* und *Brackerts*(49), *May*(96)] halten nicht das Alter an und für sich, sondern die im Alter auftretenden Abnützungserscheinungen an den Gefäßen, die Atherosklerose, für die Ursache der Pseudarthrosen bei alten Leuten. Die Atherosklerose bedingt nicht nur eine Verengerung oder Verschluß der Gefäßlumina, sondern sie scheint auch die Entstehung der „Bruchhyperämie" zu erschweren oder unmöglich zu machen [*Lexer*(87)].

Sicherlich heilen Knochenbrüche bei Kindern schneller und besser als bei Greisen. Sicher ist aber auch, daß Pseudarthrosen bei alten Leuten keinesfalls besonders häufig vorkommen. Aus einer Statistik von *Bruns*(27) hat sich sogar ergeben, daß die Disposition zu verzögerter Kallusbildung und Pseudarthrosen in höherem Alter am geringsten ist, und *Bier*(14) führt als Beispiel dafür, daß selbst in hohem Alter Knochenbrüche gut verheilen, die Beobachtung einer Hundertjährigen an, bei der ein Oberschenkelbruch innerhalb acht Wochen knöchern fest verheilte.

II. Ernährungsstörungen.

Erfahrungsgemäß gibt es eine Reihe von Ernährungsstörungen, bei denen die Frakturheilung gefährdet ist. Es handelt sich dabei sowohl um allgemeine, wie um partielle Unterernährung. In den Jahren nach dem Weltkrieg wurde verzögerte oder aufgehobene Frakturheilung in Deutschland, Österreich und Rußland wesentlich häufiger beobachtet als sonst [*Tammann*(145), *v. Redwitz*(123), *Michaeli*(99)]. Zugleich sah man ein neues, bis dahin unbekanntes Krankheitsbild, die Hungerosteopathie, auftreten [*Michaeli*(99)]. Diese Krankheit ist charakterisiert durch einen hochgradigen Schwund kalkhaltigen Knochengewebes, der zu Deformierungen, Spontanfrakturen und Auftreten der Looserschen Umbauzonen führt. Man glaubte, daß allgemeine Unterernährung die Ursache des gehäuften Auftretens von verzögerter Knochenbruchheilung und Pseudarthrosen, sowie die Ursache der Hungererkrankung der Knochen sei.

Durch Untersuchungen an Menschen im Hungerzustand wissen wir, daß sie weniger Sauerstoff verbrauchen als Menschen in gutem Ernährungszustand. In ihrem Organismus herrscht eine verminderte Oxydation. Das verminderte Nahrungsangebot zwingt alle Körperzellen ihre Funktion herabzusetzen. Es ist anzunehmen, daß auch die Lebenskraft der Zellen des Stützgewebes bei Unterernährung soweit herabgesetzt ist, daß die Konsolidierung einer Fraktur nur verzögert oder überhaupt nicht mehr erfolgen kann. Als Ausdruck

der verminderten Oxydation finden wir beim Menschen im Hungerzustand einen herabgesetzten Grundumsatz. Wir sind gewöhnt mit der Höhe des Grundsatzes die Funktion der Schilddrüse zu beurteilen. Es ist bekannt, daß die Schilddrüse bei Unterernährung besonders rasch und weitgehend in ihrer Substanz reduziert wird. Wie später noch erwähnt werden wird, kommt dem Schilddrüsenhormon eine große Bedeutung für die Frakturheilung zu. Vielleicht ist das Auftreten von Pseudarthrosen bei allgemeiner Unterernährung einfach durch den damit verbundenen Hypothyreoidismus zu erklären.

Es ist zu erwägen, ob nicht speziell die Eiweißunterernährung — während des Weltkrieges trafen in Deutschland 40 g Eiweiß täglich auf den Kopf der Bevölkerung — nachteilige Folgen auf die Knochenbruchheilung hat. Der Körper bedarf eines Eiweißminimum (1 g pro Kilogramm Körpergewicht) zur Erhaltung und Aufbau der Zellen und der physiologischen Zellprodukte, z. B. der Hormone [*Lucke*(92)]. Da eine normale, vielleicht sogar gesteigerte Hormonproduktion des endokrinen Systems für die Frakturheilung von großer Bedeutung ist, muß man annehmen, daß eine Eiweißzufuhr, die unter dem erwähnten Eiweißminimum liegt, die Heilung eines Bruches zu stören vermag. Das Auftreten von Kümmerwuchs bei Eiweißunterernährung während der Jahre der Hungerblockade und der schlechten wirtschaftlichen Verhältnisse in Deutschland nach dem Kriege zeigte, von welch großer Bedeutung eine genügende Eiweißernährung für das Knochenwachstum ist [*Lucke*(92)].

Man hat auch vermutet, daß es bei der allgemeinen Unterernährung gerade der damit verbundene Mangel an Mineralsalzen ist, der die Störung der Frakturheilung oder die krankhaften Veränderungen am Knochen hervorruft. *Eden*(38) beobachtete im Schwarzwald eine besonders schlechte Frakturheilung und spricht die Vermutung aus, daß sie vielleicht auf die Kalkarmut in dieser Gegend zurückzuführen ist. Kalkarme Fütterung ruft bei Tieren Skelettveränderungen hervor, die *Stölzner*(140) als pseudo-rhachitische Osteoporose bezeichnete. *Stocker*(141) und auch *Roegholt*(126) kommen auf Grund ihrer Tierversuche zu dem Ergebnis, daß Kalkmangel in der Nahrung eine solide Vereinigung der Frakturenden verhindern kann. *Roegholt* gelang es Ratten nahezu calcium- und phosphorlos zu ernähren. Er machte dabei die Feststellung, daß eine solche Ernährung bei Ratten über ein Monat gegeben werden muß, bis sich überhaupt Folgeerscheinungen zeigen. Er nennt diese Zeit Inkubationszeit. In dieser Zeit scheint der Organismus die nötigen Mineralsalze, besonders Calcium und Phosphor seinen Depots

zu entnehmen. Diese Depots sind in erster Linie das gesamte Knochensystem [*Lériche*(86)]. Es tritt also bei genügend lange anhaltender Unterernährung mit Calcium und Phosphor eine Osteoporose auf ähnlich wie sie als Hungerosteoporose bei allgemeiner Unterernährung bekannt ist.

Roegholt fand bei seinen Versuchen nach Ablauf der Inkubationszeit als erstes Zeichen einer ernsteren Schädigung durch die calcium- und phosphorfreie Ernährung ein Absinken der Gewichtskurve, dem aber die röntgenologisch faßbare Osteoporose vorausging. Wurde während der Inkubationszeit eine Fraktur gesetzt, so trat der Gewichtsverlust schon viel früher wie sonst ein. Eine Kallusbildung kam aber trotzdem noch zu stande, nur war die Qualität und Quantität des Kallus mehr oder weniger stark herabgesetzt. Auffallend war dabei, daß die Tiere, bei denen relativ der beste Kallus gefunden wurde, am meisten abmagerten. Man kann daraus entnehmen, daß auch bei herabgesetzten Calcium- und Phosphorreserven eine Frakturheilung noch zustande kommen kann. Bei günstiger Stellung der Fraktur war bei *Roegholts* Versuchen nicht einmal eine Verzögerung der Konsolidation festzustellen.

Unsere durchschnittliche Kost enthält alle Mineralien, somit auch Calcium und Phosphor im Überfluß. Sie ist lediglich kochsalzarm, so daß gewohnheitsmäßig Kochsalz zugesetzt wird [*Lucke*(92)]. Praktisch ist also Mangel an Mineralsalzen als Ursache von Pseudarthrosen kaum zu berücksichtigen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß man von einer zusätzlichen Verabreichung von Calcium oder Phosphor oder beiden zusammen bei verzögerter oder ausbleibender Kallusbildung nur selten und nie restlos überzeugende Erfolge gesehen hat.

Wichtiger als die Zufuhr von Mineralstoffen ist für die Knochenbruchheilung jedenfalls das Vorhandensein bestimmter Vitamine. Den Anstoß zur Erforschung des Einfluses der Vitamine auf die Frakturheilung gab *A. Bier*(15) dadurch, daß er in den vor ungefähr hundert Jahren erschienenen „Vorträgen" von Sir *Arthley Cooper* eine diesbezügliche, interessante Bemerkung fand und darauf aufmerksam machte. Darin wurde mitgeteilt, daß sich bei der Lord Ansonschen Expedition im Stillen Ozean schon festgewesene Knochenbrüche einiger Matrosen während der langen Seereise wieder lösten. Sobald aber eine Ernährung mit frischem Obst und Gemüse möglich geworden war, trat eine neuerliche Heilung ein. Ähnliches wurde aus Kriegsgefangenenlagern, aus Belagerungskriegen [*Lobmayer*(90), *Sherman* und *Ishido*(134)] und auch von *Roegholt* aus seiner Tätigkeit auf Java berichtet. Veranlaßt durch seine Beob-

achtung, daß der Ernährung ein unbestreitbarer Einfluß auf den Verlauf der Knochenbruchheilung zuerkannt werden muß, suchte nun *Roegholt*(126) in zahlreichen Tierexperimenten Genaueres über die Nahrungsbedingtheit der verzögerten Frakturheilung, bzw. der Pseudarthrose nach verzögerter Knochenbruchheilung zu erfahren. Seine Versuche mit calcium- und phosphorfreier Ernährung haben wir schon erwähnt.

Roegholt und unabhängig von ihm *Schilowzew*(130) setzten an B-avitaminotischen Tauben Frakturen. Sie fanden übereinstimmend infolge dieses Nährschadens die Kallusbildung verzögert. Bei den Frakturen solcher Tauben fiel *Roegholt* ein unverhältnismäßig geringer Bluterguß auf. Dem Frakturhämatom kommt bekanntlich aus verschiedenen Gründen eine Bedeutung bei der Knochenbruchheilung zu [*Bier*16)]. *Roegholt* vermutet, daß die nicht gerade wesentliche Verzögerung der Kallusbildung durch diese geringen Blutungen zu erklären ist. Eine Ursache für die geringere Blutung ist ihm nicht bekannt. Das Entstehen einer Pseudarthrose durch B-Avitaminose wurde nicht beobachtet.

Durch Entzug des antiskorbutischen Vitamin C bis zu einer Dosis, die dem Tier — es wurden immer Meerschweinchen verwandt — gerade noch ein Dahinvegetieren ermöglicht, kann regelmäßig eine Pseudarthrose experimentell erzeugt werden [*Israel* und *Fränkel*(73), *Roegholt*(126), *Schilowzew*(130), *Hanke*(61), *Dabasi*(35)]. Die Ergebnisse der von *Israel* und *Fränkel* gemachten Versuche waren folgende: In der Zeit der C-avitaminotischen Ernährung waren die Bruchheilungsvorgänge so gut wie völlig lahm gelegt, so daß auf dem Wege des Ernährungsschadens das klinische Bild einer Pseudarthrose entstand. Bei geringer C-vitaminarmer Ernährung (1. Versuchsreihe) litt zwar das Wachstum der Tiere, die Bruchheilung aber ging unverzögert in ganz normaler Weise vor sich. Bei Abnahme des Vitamingehaltes der Nahrung um die Hälfte der in der ersten Versuchsreihe verwandten Dosis zeigten bereits einige Tiere gehemmte Bruchheilung. Es wurde eine weitere Versuchsreihe von Meerschweinchen nur mehr mit einem Drittel der Vitaminmenge, die er an die erste verfütterte, ernährt. Die Tiere vegetierten nun an der Grenze des eben noch tragbaren Vitaminmangels dahin. Sie zeigten nach der vierfachen Zeit, die normalerweise zur knöchernen Verheilung eines Bruches notwendig ist, noch keine Knochenbrücke. Frakturen, die infolge C-Vitaminmangels in der Heilung zurückgeblieben waren, kamen nach Zufuhr von Vitamin C rasch zur Konsolidation. Setzte die Vitaminmangelernährung erst ein, nachdem schon Kallus gebildet worden war, so behauptete sich

zunächst die einmal in Schuß geratene Regeneration gegenüber allen Hemmungen von seiten der Avitaminose, doch brach später der schon gebildete Kallus unter dem Einfluß der unzweckmäßigen Ernährung erneut zusammen. In *Roegholts* Versuchen gelang eine Wiederlösung bereits geheilter Frakturen durch C-Vitaminmangel nicht. Vitamin-C-mangelernährung weist ebenso wie die schon besprochene calcium- und phosphorfreie Kost eine Inkubationszeit auf. Bisher rechnete man bei Meerschweinchen mit einer Inkubationszeit von 10 bis 14 Tagen, weil als erstes Symptom subperiostale und intraarticuläre Blutungen betrachtet wurden. *Roegholt* stellte nun fest, daß das erste Symptom der C-Avitaminose das Aussetzen des Regenerationsprozesses am gebrochenen Knochen ist, das schon nach einer Inkubationszeit von 5—6 Tagen eintritt.

Es steht also fest, daß C-Avitaminose oder C-Vitaminmangel in einem Grade, der zu schwerer Allgemeinerkrankung führt, beim Meerschweinchen mit experimenteller Sicherheit aus einer Fraktur eine Pseudarthrose entstehen läßt. Wenn man die Verhältnisse vom Tier auf den Menschen übertragen darf, so kommt praktisch die C-Avitaminose als Ursache von Pseudarthrosen kaum in Frage. Denn C-Avitaminosen in solchem Grade sind wohl in unserer Zeit ohnedies selten, leicht zu erkennen und nach kurzem Krankenhausaufenthalt mit normaler Kost schnell behoben. Es ist jedoch bewiesen, daß dem Vitamin C bei der Frakturheilung eine unentbehrliche Rolle zukommt. Wir wissen noch wenig über den Stoffwechsel des Vitamin C im menschlichen Körper. Ist es tatsächlich nur so, daß die Askorbinsäure im Magendarmkanal dem Körper zur Resorption angeboten wird, unverändert durch die Darmwand ins Blut, an die Organe und Zellen gelangt, mit der Nebenniere in Beziehungen tritt und so ihre fermentativen oder katalytischen Funktionen erfüllt? Läuft dieser Weg der Askorbinsäure immer ohne Störungen ab, wenn sie nur peroral zugeführt wird? Wir kennen z. B. die Erschwerung der Resorption des fettlöslichen Vitamin D bei Behinderung des Galleabflusses in den Darm (bei Verschlußikterus, Gallefisteln). Freilich kennen wir bis heute noch keine andere Ursache für die C-Avitaminose, den Skorbut, als Fehlen von Vitamin C in der Nahrung. Sämtliche Schädigungen der C-Avitaminose, z. B. auch die Pseudarthrosen der Meerschweinchen in den Versuchen von *Israel* und *Fränkel*, heilen nach peroraler Zufuhr von Vitamin C. Dies scheint uns zu der Annahme zu berechtigen, daß es keine Störungen des Vitamin-C-Stoffwechsels gibt. Ganz sicher ist diese Annahme heute nicht mehr. Denn wir kennen die häufigen Hypovitaminosen bei Infektionskrankheiten, wobei wir

noch keineswegs wissen, ob die Hypovitaminose den Ausbruch der Infektionskrankheit ermöglicht hat oder die Folge der Infektionskrankheit ist. Auf jeden Fall sind C-Hypovitaminosen ziemlich häufig und vielleicht sind die Knochenregenerationsprozesse bei Menschen gegen C-Vitaminmangel auch empfindlicher als beim Meerschweinchen. Daß sie auch beim Meerschweinchen gegen C-Avitaminose sehr empfindlich sind, haben die Tierversuche von *Roegholt* bewiesen, der ein Aussetzen der Kallusbildung bereits nach 5—6 Tagen Inkubationszeit feststellen konnte.

Von verschiedenen Autoren wurde für Frakturpatienten eine Kost von frischem Obst und Gemüse empfohlen und dabei Erfolge beobachtet [*Bier*(17), *Schilowzew*(130), *Vara-Lopez*(149)]. *B. Brandt*(24) teilt einen Fall von Oberschenkelbruch bei einer 28jährigen Patientin mit, wobei die Fraktur in der auffallend kurzen Zeit von drei Wochen fest verheilt ist. Die Patientin hatte seit ihrer Kindheit stets nur vegetarische Kost genossen und auch die Eltern hatten rein vegetarisch gelebt. Demgegenüber stehen zahlreiche Mitteilungen, wonach von einer Vitamintherapie bei gestörter Frakturheilung keine Erfolge gesehen wurden. Sicherlich ist der C-Vitaminmangel nicht die einzige Ursache der Pseudarthrosenbildung und es bedarf noch genauer Beobachtungen an ausgewählten Fällen von verzögerter Frakturheilung, bzw. Pseudarthrosebildung, an denen durch quantitative Proben die C-Hypovitaminose nachgewiesen wurde, um sich über den Wert der Therapie mit Vitamin C ein endgültiges Urteil bilden zu können. Liegt in einem Fall von verzögerter Bruchheilung von vornherein kein Vitaminmangel vor, so ist allerdings durch Vitaminbehandlung keine Beschleunigung des Regenerationsprozesses zu erzielen. Dies ergab sich auch im Tierversuch [*v. Halàsz* und *Marx*(59), *Dabasi*(35)].

Das Vitamin D und seine Beziehungen zu den Elementen Calcium und Phosphor ist ja zur Genüge bekannt, wenn auch noch nicht restlos aufgeklärt. Der Calcium- und Phosphorhaushalt ist von dem D-Vitamin abhängig. Bei Anwesenheit des letzteren können Calcium und Phosphor aus der Nahrung für Assimilation frei gemacht werden. Ohne Vitamin D findet keine Ablagerung von Calcium und Phosphor im Knochen statt. *Grauer*(52) beobachtete nach Vitamin-D-Gaben eine stärkere Zunahme des Blutgehaltes an Calcium, der mit entsprechender Erhöhung des Phosphorgehaltes einhergeht.

Schilowzew(130) fand die Frakturheilung an künstlich rhachitisch gemachten Ratten gehemmt, *Roegholt*(126) nannte sie verzögert. Diese Verzögerung wird aber nicht durch einen Mangel an Gewebsneubildung verursacht, sondern hat im Fehlen von Kalkablagerung

in die Gewebsneubildung seinen Grund *(Roegholt)*. Ganz anders wie beim C-Vitaminmangel, wo die Bildung von Kallusgewebe vollständig stillstand, macht der Prozeß der Frakturheilung hier teilweisen Fortschritt. Bei Verabfolgung von Vitamin D lagern sich dann in kurzer Zeit Kalksalze in dem bereits gebildeten Kallusgewebe ab. Wenn auch bei D-Vitaminmangel die Knochenbruchheilung langsamer als im gesunden Organismus vor sich geht, so scheint dabei doch die knöcherne Verheilung des Bruches nicht unmöglich zu sein.

Bei Fehlen von Vitamin A in der Nahrung wurde keine Störung der Knochenbruchheilung beobachtet [*Schilowzew*(130), *Roegholt*(126)].

Legt man sich nun abschließend noch einmal die Frage vor, kann durch Ernährungsschäden eine Fraktur pseudarthrotisch werden, so kann man sie folgendermaßen beantworten: Bei schwerer Unterernährung, ganz gleichgültig ob allgemeiner oder partieller Art, wird aus einer Fraktur höchstwahrscheinlich eine Pseudarthrose. Ausgesprochen eiweißarme oder vitamin-C-arme Ernährung vermag zur Pseudarthrose zu führen. Auf die einsetzende heilende Ernährung scheint nach tierexperimentellen Erfahrungen sehr rasch gute Kallusbildung aufzutreten. Demnach wäre die durch Ernährungsstörungen entstandene Pseudarthrose für uns kein therapeutisches Problem. Es ist jedoch zu überlegen, ob es nicht unter dem Einfluß einer Mangelernährung, gerade während der ersten Zeit der Frakturheilung, zu einer bindegewebigen Vernarbung des Frakturspaltes und damit zum Stillstand der Knochenregeneration kommt. Unter solchen Umständen wäre dann durch eine geeignete Ernährung allein keine Heilung zu erzielen, sondern es muß vor allem durch eine neue Schädigung, z. B. Reiben der Bruchenden aneinander, Anbohrung, Aufsplitterung der Pseudarthrose, der Regenerationsprozeß wieder in Gang gebracht werden. Denn nach einem Ausspruch *John Hunters* ist die Schädigung die Ursache dafür, daß der Schaden wieder beseitigt wird. Bei richtiger Ernährung kann der Schaden dann auch beseitigt werden.

III. Störungen durch interkurrente Erkrankungen und Krankheiten des Knochensystems.

Schwere Krankheitszustände, die zu Marasmus und Kachexie führen, rufen auch am Knochen Veränderungen im Sinne der Osteoporose oder Ostitis fibrosa hervor [*Brandt*(24)]. Daß bei einem schwer darniederliegenden Organismus auch die Heilkräfte, die zur

Festigung eines gebrochenen Knochens notwendig sind, versagen, ist ohne weiteres verständlich. Es liegen einzelne Beobachtungen über den Einfluß schwererer fieberhafter Erkrankungen, wie Pneumonie [*Snow* und *Curtis*(136)], Typhus und Variola [*Gurlt*(55)], Pyämie usw. auf die Kallusbildung vor, die zeigen, daß die Kallusbildung während der Dauer solcher Erkrankungen zuweilen gehemmt ist oder sogar schon gebildeter Kallus resorbiert wird. *Callender* [cit. nach *Bruns*(27)] hebt allerdings hervor, daß er bei Kindern durch Infektionskrankheiten wie Scharlach oder Diphtherie nie eine Beeinträchtigung der Knochenbruchheilung beobachtet habe. Bei Durchsicht der einschlägigen Literatur kommt man aber doch zu der Ansicht, daß die Abwehr einer Infektionskrankheit den Organismus so sehr in Anspruch nimmt, daß Regenerationsprozesse während dieser Zeit zurückgestellt werden müssen.

Es interessiert vor allem die Frage, ob latente chronische Infektionskrankheiten wie Tuberkulose und die Lues die Knochenbruchheilung zu stören vermögen. *Bruns*(27) schrieb in seiner Lehre von den Knochenbrüchen: „Es unterliegt nicht dem geringsten Zweifel, daß die konstitutionelle Syphilis eine Störung der Frakturheilung zu bewirken vermag, daß letztere aber im Verhältnis zu dem häufigen Vorkommen von Frakturen bei Syphilitischen nur ganz ausnahmsweise zur Beobachtung kommt". Sitzt ein röntgenologisch feststellbares Gumma an der Frakturstelle, so werden wir uns über eine dadurch auftretende Störung im Heilungsverlauf nicht wundern. Es scheint aber die Lues, ohne daß der Knochen spezifisch erkrankt wäre, verzögerte Kallusbildung und damit Pseudarthrosen verursachen zu können. *Adamestiami*(2) fand, daß sowohl bei luetischen Kaninchen als bei den gesunden Kontrolltieren innerhalb der gleichen Zeit völlige Konsolidierung eintrat. Es erlitt also im Tierversuch die Knochenbruchheilung durch die Lues keine Störung. *Tammann*(145) injizierte spirochätenhaltiges Material in geschlossene Frakturen bei Tieren und bemerkte dabei ebenfalls keine nennenswerte Verschlechterung der Heilungstendenz. Damit ist wohl bewiesen, daß die knochenbildenden Zellen durch das Toxin der Spirochaeta pallida keine Schädigung erfahren. Die Störung der Kallusbildung bei der Lues muß also entweder durch die Lokalisation syphilitischer Herde in bestimmten Organen (endokrines System, Nervensystem), deren Funktion für die Frakturheilung bedeutungsvoll ist, oder durch eine Erkrankung der Blutgefäße im Frakturgebiet bedingt sein. Von *Lexer* und seinen Schülern wurde das Auftreten der „sekundären Bruchhyperämie" beobachtet und als die wichtigste Voraussetzung für das Entstehen des Kallus

erkannt. Vermutlich kommt bei syphilitischer Erkrankung der Gefäße des gebrochenen Knochens nur eine ungenügende oder überhaupt keine Bruchhyperämie zustande, so daß dadurch das Auftreten von verzögerter Kallusbildung oder das Entstehen von Pseudarthrosen zu erklären ist. Nach *Murray* (102) wird bei Lues die Knochenvereinigung nur durch lokale schlechte Gefäßversorgung, durch auftretende Nekrosen und vielleicht durch eine vorhandene Sklerose des Knochens verzögert.

Owen (109) berichtet über 101 beobachtete Pseudarthrosen, wovon in zwei Fällen schwere Lungentuberkulose als Ursache angenommen wurde. Den zehrenden Einfluß einer Lungenphthise auf den gesamten Organismus kennt man ja zur Genüge. Doch daß das Entstehen einer Pseudarthrose durch einen kleinen spezifischen Prozeß auf der Lunge oder gar durch latente Tuberkulose verursacht sein könnte, ist sehr unwahrscheinlich. Bei einer Fraktur an einem spezifisch erkrankten Knochen sind die Heilungsaussichten natürlich ungünstig. Die Infektion einer geschlossenen Fraktur von einem primären Herd aus auf dem Wege der Metastasierung ist nach *Reischauer* (124) ein Ereignis, mit dem praktisch nicht zu rechnen ist. *Tammann* und *Willing* (145) haben im Tierversuch tuberkulösen Eiter in frische, geschlossene Frakturen injiziert. Sie fanden, daß zwar regelmäßig eine tuberkulöse Infektion der Weichteile auftrat, die Fraktur selbst jedoch normal heilte. Eine Lokalisation der Tuberkulose an den Gefäßwänden und damit eine Behinderung der Entstehung der Bruchhyperämie kommt nicht in Frage. Eine Schädigung der Kallusbildung durch Tuberkulose ist lediglich vielleicht durch zerstörende Prozesse in einer Blutdrüse und durch eine damit verbundene Erkrankung des endokrinen Systems denkbar.

In dem Kapitel über Konstitution und Alter wurde bereits darauf hingewiesen, daß durch Arteriosklerose das Auftreten der Bruchhyperämie erschwert oder auch verhindert wird, so daß nach *Lexers* Ansicht (87) die Verhärtung und Verengung der Gefäße des gebrochenen Knochens selbst oder in der Nähe desselben eine Pseudarthrose verursachen kann.

Der Diabetes mellitus wird schon lange als Entstehungsursache von Pseudarthrosen anerkannt. *Owen* (109) führte fünf seiner beobachteten Pseudarthrosen darauf zurück. *Verneuil* (151) hat ebenfalls einige Fälle über Zusammentreffen von Diabetes und Pseudarthrose mitgeteilt. *Brandt* (24) dagegen beobachtete bei geschlossenen Frakturen bei schweren Diabetikern kein abweichendes Verhalten, namentlich bei Insulinanwendung. Die Prognose bei komplizierten Frakturen sei allerdings infolge Resistenzverminderung gegen Wund-

infektion ungünstiger zu stellen. Wir wissen, daß die Überladung des Blutes und damit auch der Gewebe mit Zucker die Zellen in ihrer Lebenskraft schädigt. Mangelnde Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen, fehlende oder mangelhafte Heilungstendenz von Wunden sind Folgen davon. Bekannt ist auch die Neigung der Zuckerkranken zu verfrühter Sklerose der Gefäße. Durch diese bekannten Erscheinungen des Diabetes können wir ohne weiteres an die Möglichkeit glauben, daß Frakturen infolge Zuckerkrankheit pseudarthrotisch werden. Es gibt zwei weitere Umstände, wodurch bei Diabetes mellitus die Knochenbruchheilung beeinträchtigt wird. Infolge des gestörten Fettstoffwechsels kommt es zur Acidose, zu deren Neutralisation auch das Calcium herangezogen wird und zusammen mit den sauren Stoffwechselprodukten in erhöhtem Maße durch die Nieren ausgeschieden wird [*Eden*(38), *Rabel*(119), *Hetényi*(64)]. Der Körper vermag das Calcium sogar zu diesem Zwecke aus dem Knochen zu mobilisieren. Es kommt also beim Diabetes zu einer mehr oder minder hochgradigen Calciumverarmung des Organismus. Ferner handelt es sich bei Zuckerkrankheit um die Erkrankung oder den Ausfall eines Gliedes in der Kette des endokrinen Systems, wodurch auch die übrigen im synergischen oder antagonistischen Verhältnis stehenden Glieder dieser Kette in Mitleidenschaft gezogen sind. Man vermutet auf Grund vieler Experimente und Beobachtungen, daß die Frakturheilung von der Funktion der endokrinen Drüsen in hohem Grade abhängig ist und neigt weiter zu der Ansicht, daß eine Fraktur eine Belastungsprobe für das innersekretorische System darstellt. So hat man nicht nur nach einer erlittenen Fraktur eine Verschlechterung eines bestehenden Diabetes beobachtet, sondern auch bei manchen vorher anscheinend gesunden Menschen eine transitorische Glykosurie festgestellt [*Konjetzny* und *Weiland*(79), *Timpe*(147)]. *Hundsdörfer*(70) machte Blutzuckerbestimmungen nach Frakturen. Er fand in den meisten Fällen die Blutzuckerkurve nach Traubenzuckerbelastung verändert, und zwar in einer Art wie man sie bei latentem Diabetes zu sehen gewöhnt ist. *Hundsdörfer* und ebenso *v. Noorden*(106) erklären sich diese Erscheinung durch toxische Schädigung der Bauchspeicheldrüse infolge der Resorption der Abbaustoffe aus dem zertrümmerten Knochengewebe und dem Bruchhämatom.

Es wurde weiterhin die Frage untersucht, ob die bekannten Erkrankungen des Knochensystems Pseudarthrosen verursachen können. Erkrankungen des Knochensystems wie z. B. Rhachitis, Osteomalazie, Ostitis fibrosa u. a. m. führen häufig zu

Spontanfrakturen, die bekanntlich meistens gut und häufig sogar wider Erwarten schnell knöchern verheilen. Osteotomien wegen Beinverkrümmungen bei Kindern heilen, auch wenn die Rhachitis noch nicht vollkommen abgeheilt ist, stets gut. Dagegen kann man erleben, daß Frakturen nach überstandener Rhachitis, wenn dieselbe zu einer Sklerosierung des Knochens geführt hat, manchmal verzögerte Konsolidation aufweisen. Osteotomien bei Beinverkrümmungen bei Erwachsenen heilen um so langsamer je härter und kalkreicher der verbogene Knochen ist. Man hat den Eindruck, daß eine bestehende Osteoporose oder Knochenatrophie die Knochenbruchheilung eher begünstigt als behindert [*Brandt*(24)]. Dagegen scheint kalkdichter, sklerosierter Knochen, wie wir ihn als Ausheilungszustand der Rhachitis oder der verschiedensten Entzündungsprozesse am Knochen kennen, die Entwicklung der Bruchhyperämie zu behindern und damit die Frakturheilung zu stören.

Bei Osteogenesis imperfekta und der Osteopsathyrosis idiopathica verheilen trotz der hochgradigen Strukturveränderungen die häufig auftretenden Spontanfrakturen sehr bald und auffallend fest [*K. H. Bauer*(7)]. Alle diese Erkrankungen des Knochensystems haben gemeinsam, daß der physiologische Knochenumbau in pathologische Bahnen gelenkt ist, während der Frakturheilungsprozeß ungehindert und infolge der Weichheit der Knochen sogar auffallend rasch vor sich geht. Es ergibt sich also rein erfahrungsgemäß die Tatsache, daß physiologischer Knochenumbau mit Regenerationsprozessen am Knochen nichts zu tun hat [*W. Müller*(101)] oder daß nach der Ansicht von *K. H. Bauer*(7) der maximale Reiz einer Fraktur die konstitutionell defekte Funktion des Knochensystems wieder zu maximaler Leistung antreibt.

Ursprünglich verordnete man bei schlechter Frakturheilung bzw. Pseudarthrosen nach verzögerter Knochenbruchheilung einfach Kalksalze, wohl in der Vermutung, daß es sich hier um eine Erkrankung des Kalkstoffwechsels handelt. Auch heute ist man noch nicht restlos davon abgekommen. Nur glaubt man durch Kombination von leicht resorbierbaren Kalksalzen mit Phosphor, mit Vitaminen oder Hormonen den Kalkstoffwechsel vielleicht wieder in die richtigen Bahnen bringen zu können. Die Vermutung, daß es sich bei den genannten Störungen der Frakturheilung um eine Erkrankung des Kalkstoffwechsels handeln könnte, hat so wenig Berechtigung, daß sie in der Abhandlung von *v. Redwitz*(123) über das Pseudarthroseproblem mit dem einzigen Satz abgetan wird: „Störungen im Kalkstoffwechsel kommen als Ursache der Pseudarthrose nicht in Frage".

Bekannte Krankheitsbilder mit gestörtem Kalkstoffwechsel sind

die Rhachitis, die Tetanie, die Osteomalazie. Es trifft aber nicht zu, daß bei diesen Krankheiten die Frakturheilung meistens oder gar regelmäßig gestört ist. Noch weniger finden wir bei Pseudarthrosepatienten gleichsam als Nebenbefund eine Rhachitis, Tetanie oder Osteomalazie. Obwohl es sich also erfahrungsgemäß wenig lohnt sich über die Zusammenhänge von Kalkstoffwechsel und Pseudarthrosebildung Gedanken zu machen, ist es doch im Rahmen dieser Arbeit notwendig über die Forschungsarbeit in dieser Richtung zu berichten.

Meistens sucht man sich durch die Calciumblutspiegelbestimmung einen Einblick in den Kalkstoffwechsel zu verschaffen. Die Höhe des Calciumblutgehaltes ist bedingt erstens durch die Funktion des endokrinen Systems, besonders der Epithelkörperchen, zweitens durch die Blutreaktion. Bei Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite steigt der Calciumspiegel, bei mehr alkalischer Reaktion sinkt er [*Heténi*(64)]. Wenn z. B. das Krankheitsbild der Tetanie häufig durch eine Störung der Funktion der Epithelkörperchen verursacht ist, so wissen wir doch, daß durch Hyperventilation, d. h. durch anormal gesteigerte Abrauchung der Kohlensäure durch die Lungen das gleiche Krankheitsbild hervorgerufen werden kann. *Straub*(142) hat experimentell nachgewiesen, daß durch zu ausgiebige Atmung der Kalkblutspiegel so stark herabgedrückt werden kann, daß akut das Krankheitsbild der Tetanie entsteht. Zu ausgiebige Atmung kommt zustande bei Übererregbarkeit des Atemzentrum. Sie führt zur Alkalose. Bei Untererregbarkeit des Atemzentrum, also bei zu flacher Atmung, kommt es zur Kohlensäurestauung, zur Acidose im Blut und damit auch in den Geweben. Es ist bekannt, daß bei der Rhachitis eine Acidose vorliegt, bei der Tetanie eine Alkalosis. In einer Abhandlung von *Rabl*(119) finden wir die Theorie vertreten, daß es sich bei der Rhachitis und Tetanie primär um Störungen im Zentralnervensystem, insbesondere im Atemzentrum handelt. *Rabl* schreibt weiter: „Gewisse Beziehungen legen den Gedanken nahe, daß für die Kalkablagerung im Knochen gesunder Menschen und für den Ablauf des Kalkstoffwechsels überhaupt die von *H. Straub*(142) und seinen Mitarbeitern nachgewiesenen physiologischen, täglichen Schwankungen der Erregbarkeit des Atemzentrum nötig sind". So herrscht z. B. infolge des Wechsels von Schlafen und Wachen einmal geringere, das anderemal erhöhte Erregbarkeit des Atemzentrums und damit einmal Acidose, dann wieder Alkalose im Organismus. Physiologische Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums sind weiter bedingt durch die Jahreszeit, durch das Klima, vielleicht auch durch Sonnenbestrahlung *(Straub)*.

Wie schon erwähnt wurde vollzieht sich bei Acidose ein Ansteigen

des Blutspiegels, also eine Mobilisation von Calcium aus den Depots. Wie wir von Untersuchungen an Frakturpatienten wissen, tritt etwa eine Woche nach Eintritt der Fraktur ein Anstieg des Calciumblutspiegels ein, der so hoch ist und so lange anhält, daß er nicht einfach durch das an der Frakturstelle resorbierte Calcium bedingt sein kann, sondern entweder durch eine Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen oder durch Acidose hervorgerufen sein muß. In der Erkenntnis dessen glaubte man durch eine künstliche Steigerung der Acidose bessere Erfolge bei schlecht heilenden Frakturen erzielen zu können. Von *Boeminghaus* und *Mondry*[18] und *Abder-, halden*[1] wurden solche Erfolge auch beobachtet und daher eine saure Ernährungsweise für Frakturpatienten empfohlen. *Rabl*[119] ist es dagegen gelungen durch Verabreichung von Säurefutter an Mäuse Kalkablagerung im Kallus zu verhindern. Damit scheint der genannte Autor bewiesen zu haben, daß eine acidotische Stoffwechsellage für die Frakturheilung schädlich ist, wenn sie nicht zur rechten Zeit mit Alkalose abwechselt, während der dann erst die Kalkablagerung im Kallusgewebe erfolgt (*Rabl*).

Das Ansteigen des Blutkalkes etwa 10 Tage nach Eintritt einer Fraktur ist durch zahlreiche Untersucher festgestellt [*Speed*[134], *Stocker*[141], *Timpe*[148], *Pincussen* und *Neumann*[117], *Gussarow*[56], *Ohno* (Z. org. Chir. 53, 765) u. a.]. *Peterson*[116] fand bei verzögerter Knochenbruchheilung den Calcium- und Phosphorspiegel im Blute erniedrigt. Dies konnte von *Stocker*[141] und *Ravdin-Deon Jonas*[121] nicht bestätigt werden. Nach ihren Untersuchungen verlief die Calciumkurve im Blut ungefähr im gleichen Sinne, wie bei einer glatten Heilung des Knochens. Zum Unterschied zur rechtzeitigen Kallusbildung blieb die Erhöhung des Blutkalkes viel länger bestehen. Außerdem war die Calciumausscheidung im Harn bei verlangsamter Knochenbruchheilung bedeutend, oft um das Doppelte vermehrt. Dies allein erscheint *Stocker* schon Beweis genug dafür, daß nicht eine Störung im Kalkstoffwechsel die Ursache verzögerter Heilung ist, sondern diese rein lokal im Bereich der Bruchstelle zu suchen ist. Denn er beobachtete niemals eine Störung in der Regulation und Mobilisation des Kalkstromes von den Depots zur Bruchstelle, dagegen ein vermehrtes Abfließen des Kalkes mit dem Harn, da offenbar die knochenbildenden Zellen nicht in der Lage sind, das angebotene Material zu verwerten. Auf jeden Fall kann man auf Grund der Untersuchungen *Stockers* von einer Therapie, die auf Erhöhung des Blutkalkspiegels abzielt (Kalkmedikation, saure Ernährung usw.), bei verzögerter Frakturheilung oder gar bei Pseudarthrosen keine Erfolge erwarten.

Durch Calciumverabreichung gelingt es vorübergehend den Calciumspiegel zu erhöhen. Schon nach kurzer Zeit erscheint das Calcium aber unbenützt im Harn wieder. Gibt man bei einem Frakturpatienten das Calcium-Vitaminpräparat ProOssa, so kann man statt des während einer Frakturheilung üblichen erhöhten Calciumblutwertes eine Erniedrigung desselben feststellen [*Timpe*(148)]. Von *Rubner*(129) wurde eine Retention des mit ProOssa zugeführten Calciums im Organismus nachgewiesen. Mann kann sich somit die Calciumverminderung im Blut bei ProOssagaben nur durch eine vermehrte Aufnahme von Calcium durch das Gewebe erklären. Die Wirkung des in ProOssa verwendeten Vitamins D, die Zellen und Gewebe zu vermehrter Kalkbindung zu befähigen wurde ja bereits besprochen. Es ist ja auch bekannt, daß es bei Überdosierung von Vitamin D sogar zu einer recht unerwünschten Kalkansammlung in den Gefäßwänden kommen kann [*Tammann*(146)].

Wir können eindeutig durch Darreichung eines Calcium-Vitamin-D-präparates den menschlichen Organismus und damit sicher auch das entstehende jugendliche Kallusgewebe einer Fraktur mit Calcium anreichern. Bei einer normalen Knochenbruchheilung ist durch ein derartiges Medikament, wie es von *Pincussen* und *Neumann*(117) und *Schotte*(133) experimentell nachgewiesen wurde, eine quantitative Verbesserung und Beschleunigung der Kallusbildung zu erzielen. Bei den Untersuchungen von *Timpe*(148) ergab sich jedoch, daß sich im normalen Kallus schon sehr frühzeitig ein hoher Calciumgehalt vorfindet, der allerdings zunächst organisch an das Eiweiß des an der Frakturstelle neugebildeten Bindegewebes gebunden ist [siehe auch *Eden*(38)]. *Timpe* fand aber weiter, daß bei der verzögerten Frakturheilung die an das Eiweiß gebundenen Calciummengen im Kallus auffallend vermehrt sind. Tritt nun die Ossifikation im Kallus ein, so löst sich normalerweise das Calcium aus der Bindung mit dem Eiweiß, um als anorganische Salze auszufallen. Bei gestörter Knochenbruchheilung und einer eventuell daraus entstehenden Pseudarthrose scheint nun *Timpe* eine Störung der Funktion des Bindegewebes mitzuspielen, derart, daß die organisch gebundenen Calciummengen aus dieser Bindung nicht wieder abgespalten werden. Es gelingt nicht diese Störung durch Verabreichung eines Calcium-Vitaminpräparates zu beseitigen.

Wir betrachten heute die einzelnen Vorgänge im Organismus, die mit dem Ablauf der verschiedenen Krankheiten einhergehen, im allgemeinen als zweckmäßig. Wir bekämpfen z. B. bei Infektionskrankheiten das Fieber nicht mehr wahllos. Im Gegenteil es ist uns gelungen die Ausheilung bestimmter Krankheiten durch

künstliche Hervorrufung oder Steigerung des Fiebers zu fördern. Analog dessen halten wir auch das Ansteigen des Kalkspiegels im Blut bei der Frakturheilung für einen zweckmäßigen Vorgang. Wir haben Mittel genug diesen Vorgang künstlich hervorzurufen. Jedoch müssen wir uns leider eingestehen, daß dieser Vorgang so gut wie nie unserer Unterstützung bedarf. Fehlt bei Vorhandensein einer Fraktur der erhöhte Blutkalkspiegel, so haben wir viel eher anzunehmen, daß aus irgendeinem Grund der Heilungsprozeß vor Eintritt der Konsolidation zum Stillstand gekommen ist. In diesem Fall ist aber durch künstliche Auslösung nur dieses einen Teilvorganges des Regenerationsprozesses keine Ausheilung der Fraktur zu erzielen.

IV. Störungen der inneren Sekretion.

Denken wir zurück an das, was wir über die Forschungsergebnisse jener, die sich um die Aufdeckung der inneren Ursachen der Pseudarthrose nach verzögerter Knochenbruchheilung bemüht haben, berichten konnten, so sind wir sehr unzufrieden. Konstitution, Alter, Ernährungsfehler, schwere Allgemeinerkrankungen, Erkrankungen des Knochensystems oder des Kalkstoffwechsels kommen als Ursache für die Entstehung von Pseudarthrosen — wie wir gesehen haben — zum Teil überhaupt nicht in Frage, andernteils sind sie in den meisten Fällen von Pseudarthrosen, nämlich in all denen, wo es sich um sonst kräftige, anscheinend gesunde Menschen handelt, von vornherein auszuschließen. In solchen Fällen ist nun an Störungen der Regeneration des Knochens durch innersekretorische Dysfunktion zu denken. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Inkrete weitgehend den wachsenden Knochen beeinflussen. Man ist geneigt gewisse Parallelen zwischen Wachstum und Regeneration zu ziehen. Die Beurteilung inkretorischer Störungen stößt jedoch auf mancherlei Schwierigkeiten, die einmal in den noch ungenügenden Methoden der Funktionsprüfung ferner in der bestehenden Korrelation der einzelnen innersekretorischen Drüsen zu suchen sind.

Im Anschluß an die vorausgegangene Erörterung eines eventuellen Zusammenhanges zwischen Kalkstoffwechselstörungen und Pseudarthroseentstehung interessieren uns in erster Linie die Epithelkörperchen. Eine Hyperfunktion dieser Hormondrüsen soll die Ostitis fibrosa generalisata hervorrufen, also eine weitgehende Entkalkung der Knochen mit erhöhtem Kalkspiegel im Blut und vermehrter Ausscheidung von Calcium im Urin [*Mc Callum* und *Vögtlin*(97), *Biedl*(11)]. Es kommt zur Tetanie, im extremen Fall

zur Kachexia parathyreopriva. Dabei treten aber keine Veränderungen am Skelettsystem auf, insbesondere keine Osteoporose, wie man in Tierversuchen zeigen konnte [*Dietrich*(36)]. Lediglich an den Nagezähnen der Versuchstiere (Ratten), wo die Abnutzung und Neubildung des Dentins besonders rege ist, wurden in einzelnen Fällen deutliche Störungen im Verkalkungsprozeß ermittelt. Es kommt also nur zur Calciumverarmung im Blut, nicht aber in den Depots. Der normale Ab- und Aufbau von Knochen im ganzen Skelett scheint aber auch noch bei Fehlen der Epithelkörperchen störungslos vor sich zu gehen.

Man kann sich die Wirkung des Epithelkörperchenhormons auf den Kalkstoffwechsel demnach in ähnlicher Weise, wie die des Adrenalins auf den Zuckerstoffwechsel vorstellen. Wie das Adrenalin das Glykogen aus seinen Depots zu mobilisieren vermag, so mobilisiert das Hormon der Nebenschilddrüsen das Calcium aus den Depots, aus dem Knochensystem. Fehlt dieses Hormon, so bleiben die Depots zwar voll von Calcium, für die Zellen des Körpers steht aber nur die Calciummenge zur Verfügung, die das Blut jeweils frisch aus der Nahrung herbeitransportiert. Dieser Calciumstrom wird je nach der Nahrungsaufnahme sehr großen quantitativen Schwankungen unterliegen. Fehlt nun im Körper das Epithelkörperchenhormon, so kann er die Zeiten der Calciumnot durch Mobilisation seiner Vorräte im Knochen nicht überbrücken. Dagegen verliert der Organismus durch Beraubung seiner Nebenschilddrüsen nicht die Fähigkeit Calcium in leere Speicherräume einzulagern.

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Epithelkörperchen auf die Kallusbildung sind deswegen so schwierig, weil die Entfernung der teilweise in der Schilddrüse eingebetteten, oft atypisch liegenden, winzigen Epithelkörperchen bei Versuchstieren technisch nicht einfach ist und weil die Tiere bald an Tetanie zugrunde gehen. Übereinstimmend fanden zahlreiche Autoren [*Erdheim*(42), *Dietrich*(36), *Ghiron*(46), *Horrel* und *Morel*(68), *Heydemann*(65,66), *Dragstedt* und *Kearns* jr.(37)], daß Frakturen nach totaler Extirpation der Glandulae parathyreoideae schlechter heilen. Es findet eine äußerst spärliche und langsame Anreicherung des Kallusgewebes mit Kalksalzen statt [*Ogawa*(107), *Hammett*(60)]. Nach nur teilweiser Entfernung der Epithelkörperchen soll die Frakturheilung normal verlaufen [*Canal*(28)]. Interessant vermag uns eine Mitteilung von *Nakamura*(105) erscheinen, der bei seinen Tierexperimenten stets einige Zeit nach Setzung einer Fraktur histologisch eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelkörper-

chen fand. Durch die mit der Hypertrophie einhergehende Hyperfunktion läßt sich zwanglos das Ansteigen des Blutkalkspiegels etwa 10 Tage nach Eintritt der Fraktur erklären. So scheint es also im Verlauf einer normalen Frakturheilung zu einer Leistungssteigerung der Nebenschilddrüsen zu kommen. Sollte dies einmal ausbleiben, so sind wir in der Lage durch Verabreichung von Parathormon einzugreifen. Verschiedene Autoren [*Engel*(40), *Mirvish*(100), *Ogawa*(107), *French*(44), *Gläßner* und *Haß*(47)] berichten über auffallend günstige Beeinflussung der Kallusbildung durch Parathyreoidhormon. Allerdings haben auch eine Reihe von Autoren [z. B. *Dragstedt*(37)] keinen Erfolg gesehen und sogar von einer schädlichen Wirkung berichtet [*Ravdin* und *Morrison*122), *Fine* und *Brown*(43)].

Über die physiologische Bedeutung der Thymusdrüse ist man sich noch sehr im Unklaren. *Basch*(6), *Matti*(95), *Klose* und *Vogt*(77), *Sienhuber*(135), *Ranzi* und *Tandler*(120) stellten fast übereinstimmend bei thymektomierten Tieren ein Zurückbleiben des Wachstums des Skelettsystems, eine auffallende Weichheit und Brüchigkeit der Knochen und bei Spontanfrakturen eine mangelhafte Kallusbildung infolge verminderter Ossifikation fest. Das histologische Bild entspricht dem einer Atrophie des Knochens [*Biedel*(11)]. *Klose* und *Vogt* sprechen von einem spezifischen, thymektogenen Knochenleiden. Nach *Liesegang*(89) ist die Funktion der Thymus eine entgiftende und zwar in dem Sinne, daß die Thymus die Bildung von Säuren im Überschuß verhindert. *Stocker*(141) fand durch Untersuchungen am Menschen nach Injektion von größeren Dosen Thymusextrakt eine Überschwemmung des Blutes mit Kalk und Phosphor. Diese Hypercalcämie und Hyperphosphatämie behauptete sich etwa 24 bis 36 Stunden. Dann trat eine enorme Ausschwemmung dieser Elemente durch den Harn ein, die zwei oft drei Tage andauerte.

Die durch Thymektomie hervorgerufenen Skelettveränderungen sind nach Ansicht von *Matti*(95) den rhachitischen gleichzusetzen. *Gortner*(51) berichtete, daß er in zwei Fällen von schwer an Rhachitis erkrankten Kindern mit multiplen Spontanfrakturen durch Verabreichung von frischer Thymusdrüse schöne Erfolge erzielt habe, nachdem vorher die gewöhnliche antirhachitische Behandlung versagt hatte.

Klose und *Vogt*(77) nahmen bei ihren Versuchstieren schon in den ersten Lebenswochen die Thymusentfernung vor. Sie setzten dann künstlich Frakturen bei diesen Tieren und sellten fest, daß die Frakturen dauernd beweglich blieben. Die Frakturstelle wurde nur

bindegewebig, durch Chondroid oder Osteoid überbrückt. Auch *Basch*(6) fiel beim thymektomierten Tier die schwächere Kallusbildung auf. Er beobachtete jedoch, daß das thymuslose Tier das gebrochene Hinterbein frühzeitiger wieder gebrauchen konnte als das Kontrolltier. *Klose* und *Vogt* erklären dies dadurch, daß den abgemagerten Körper ekthymisierter Tiere schon bindegewebiger Kallus tragen kann. Von *Marsiglia*(94) wird ebenfalls angenommen, daß die Thymektomie die Frakturheilung nicht nur verzögert, sondern überhaupt verhindert.

Goldner(50) glaubt eine beschleunigte Evolution der Thymus — ähnlich wie *Nakamura*(105) eine Hypertrophie der Epithelkörperchen — während der Heilung von Knochenbrüchen beobachtet zu haben.

Unter Hinweis auf die Funktionshypothese der Thymus und auf Grund der schon erwähnten Tierexperimente wurde von manchen Autoren [*Gortner*(51), *Bartoli*(5), *Gläßner* und *Haß*(47), *Chiariello*(33), *Gyurik* und *Dax*(57)] angeregt, bei schlecht heilenden Frakturen durch Thymusverabreichung eine Anregung des Mineralstoffwechsels auszulösen, um dadurch die Verknöcherung zu beschleunigen. *Gläßner* und *Haß* empfahlen besonders eine kombinierte Thymusphosphortherapie. Dagegen konnte *Stocker*(141), der sich besonders eingehend mit der Thymusmedikation bei Frakturen am Menschen befaßte, keinen praktischen Erfolg in Form eines energischen Kalkansatzes an der Frakturstelle durch Thymusgaben erzielen. Er hält Thymusdarreichung nur für angebracht, wenn wir eine Thymusinsuffizienz annehmen können (wohl nie beim Erwachsenen). Auch *Haas* und *Hanke*(58) sahen von Thymocrescin keinen Einfluß auf die Kallusbildung.

Die Funktion der Thymus ist bekanntlich nur für den jugendlichen, wachsenden Organismus von Bedeutung. Sie wird schon sehr frühzeitig von anderen Organen übernommen, während die Thymusdrüse selbst der Rückbildung anheimfällt. Nach *Klose* und *Vogt* ist es besonders die Milz, die an ihre Stelle tritt. Man hat infolgedessen auch die Wirkung der Milzexstirpation auf die Frakturheilung im Tierexperiment erforscht. Zunächst sah man bei Milzexstirpation bei gesunden Tieren Anzeichen von Demineralisation, Auftreten von Knochenbrüchigkeit, außerdem bei Tieren mit Knochenbrüchen Verzögerung der Kallusbildung. *Kostic*(82) und *Pacetto*(111) sprechen auf Grund ihrer Experimente der Milz einen kallusfördernden Einfluß zu. Dagegen hat *Nakano*(104) weder von der Splenektomie, noch von Milzextraktinjektionen irgend einen Einfluß auf die Knochenbruchheilung gesehen. Hierin stimmen

sämtliche Autoren überein, daß die durch Splenektomie ausgelösten Resorptionsprozesse am Knochen nur vorübergehender Natur sind und der Verlust der Milz wieder ausgeglichen werden kann. Man denkt daran, daß die Funktion der Milz von den Thymusresten im retrosternalen Fettkörper wieder übernommen wird.

Schönbauer[132] beobachtete, daß die Kallusbildung nach Exstirpation der Thymusdrüse gerade bei jenen Tieren verzögert war und oft überhaupt ausblieb, wo es zu einer stärkeren Blutung bei der Operation gekommen war. Er suchte daraufhin festzustellen, ob Zusammenhänge zwischen blutbereitenden Organen und Kallusbildung bestehen. Er fand Verzögerung der Kallusbildung bei schwerer akuter Anämie, außerdem auch nach Milzexstirpation, die nach *Eppinger* zu einer Schwächung des Knochenmarkes führen soll.

Verschiedene Beobachtungen scheinen darauf hinzuweisen, daß die Keimdrüsen, bzw. ihre Hormone dem Knochenwachstum hinderlich sind. Man macht die frühzeitige Entwicklung der Keimdrüsen bei den Südländern für ihre geringere Körpergröße, die später eintretende Geschlechtsreife bei den Nordländern für deren Hochwuchs verantwortlich [*Heydemann*[65]]. In gleicher Weise erklärt man sich den Riesenwuchs der Frühkastraten, z. B. der Eunuchen. Es liegen einige Beobachtungen vor über besonders glatte Knochenbruchheilung bei Kastraten [*Heydemann*[65], *Bergmann*[10]]. Vielleicht bilden den Gegensatz dazu die auffallend schlechten Knochenbruchheilungen, die während der Schwangerschaft in einzelnen Fällen beobachtet wurden. *Israel*[72] zeigte diesen störenden Einfluß der Schwangerschaft auf die Knochenbruchheilung im Tierexperiment an Meerschweinchen in überzeugender Weise. In der Regel trat bei diesen Tieren während der Schwangerschaft überhaupt kein Kallus auf. Diese Schwangerschaftseinwirkung zeigte ihr Optimum dann, wenn der Bruch in die Mitte der Schwangerschaftszeit fiel. Es haben sich jeweils aus Frakturen bei schwangeren Meerschweinchen Pseudarthrosen entwickelt, die noch Monate nach erfolgter Geburt bestanden. Kam einmal ein Knochenbruch bei einem schwangeren Tier zur Ausheilung, so war das eine Ausnahme von der Regel. Beim Menschen scheint sich dieser Einfluß nicht so regelmäßig geltend zu machen. Doch sind in der Literatur einige Fälle beschrieben [*Hinz*[67], *Brandes*[23], *Tammann*[115], *Katzenstein*[75]], die vollkommen diesen von *Israel* beschriebenen Schwangerschafts-Pseudarthrosen der Meerschweinchen gleichen. *Katzenstein* hat jedoch merkwürdigerweise gerade in solchen Fällen durch Ovarialpräparate erstaunliche Erfolge erzielt. Durch diese

Tatsache kommen uns doch sehr berechtigte Zweifel, ob es denn tatsächlich die Hormone der Keimdrüsen sind, die die Knochenbruchheilung verhindern. Nach den Tierexperimenten von *Bankoff*(4) kommt den sexuellen Hormonen keine hemmende, sondern eine ausgesprochen fördernde Wirkung zu. *Bankoff* machte seine Beobachtungen an Tieren mit Knochenbrüchen, denen er Keimdrüsen implantierte. Trotzdem müssen wir mit *Israel*(72) annehmen, daß für das Entstehen der Schwangerschafts-Pseudarthrosen innersekretorische Einflüsse, vielleicht die Störung der Korrelation des endokrinen Systems anzuschuldigen ist. Denn Calciumverarmung des Organismus durch die Schwangerschaftsacidose, durch gehäuftes Erbrechen oder relativ durch den erhöhten Bedarf an Calcium zum Aufbau des Foetus, würde die Knochenbruchheilung in anderer Art als in der, wie sie von den erwähnten Autoren beobachtet wurde, stören. Es stünde die Calciumarmut des Kallus im Vordergrund und nicht wie es bei der Schwangerschafts-Pseudarthrose tatsächlich der Fall ist, das Fehlen jeglichen Kallusgewebes.

Bei Tieren, denen die Bauchspeicheldrüse entfernt wurde, fand *Pandolfini*(113) Verzögerung der Kallusbildung, die er auf die Hyperglykämie zurückführt. Zweifellos hat die durch Pancreasexstirpation hervorgerufene Hyperglykämie und die dadurch auftretende hochgradige Acidose auf die Regenerationskraft der Osteoblasten einen lähmenden Einfluß. Die Acidose erschwert außerdem noch die Kalkablagerung im Kallusgewebe. Wie schon in dem vorhergehenden Kapitel erwähnt wurde, vermutet *Hundsdörfer*(70) und ebenso *v. Noorden*(106), daß die Bauchspeicheldrüse durch Abbaustoffe aus dem zertrümmerten Knochengewebe und dem mehr oder minder großen Bruchhämatom eine toxische Schädigung erfährt. *Hundsdörfer* erklärt sich dadurch die häufig beobachtete Glykosurie und die meist von der Norm abweichenden Traubenzuckerbelastungskurven nach Frakturen. Es kann natürlich von dieser toxischen Schädigung auch einmal eine konstitutionell minderwertige oder eine schon erkrankte Bauchspeicheldrüse getroffen werden, wodurch sie sich dann viel intensiver auswirkt als normalerweise. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß eine mäßige Pancreasschädigung durch die relativ geringgradige Hyperglykämie und die noch unwesentlichere Acidose die Kallusbildung gefährden könnte. Aber es ist bei Beobachtung der Schädigung einer Hormondrüse an die möglicherweise großen Auswirkungen auf die anderen Drüsen dieses Systems zu denken.

Bei Exstirpation des Pancreas entfernen wir nicht nur die Produktionsstätte des Insulins aus dem Organismus, sondern auch

die Bildungsstätte des Freyschen Kreislaufhormons. *Frey*(45) selbst berichtete bereits über besonders gute und schnelle Kallusbildung bei Knochenbrüchen mit Hilfe des Kallikrein. Auch durch Versuche von *Bergmann*(10) wurde dies bestätigt. Es muß noch erwähnt werden, daß einige Autoren auch von Insulininjektionen bei verzögerter Frakturheilung gute Erfolge sahen [*Stuck*(143), *Ksendzovsky*(83)].

Für das Auftreten einer Glykosurie, bzw. der manchmal beobachteten Hyperglykämie nach Frakturen kann ebenso gut eine Schädigung des Pancreas wie auch eine Reizung der Nebennieren anzuschuldigen sein [*Löhr*(91)]. Eine Reizung der Nebenniere bedeutet Überproduktion von Adrenalin, was wiederum zur erhöhten Mobilisation von Glykogen aus der Leber und damit zur Hyperglykämie führt. Ein Überangebot von Adrenalin hat nach den Feststellungen von *Hetényi* und *Gaal*(64) eine Senkung des Blutkalkspiegels zur Folge, während die Ausscheidung im Harn unverändert bleibt. Demnach muß durch Adrenalin der Abfluß des Calcium aus dem Blut ins Gewebe gefördert werden. Es sei hier daran erinnert, daß das chromaffine System in einem antagonistischen Verhältnis zu den Epithelkörperchen stehen soll [*Dietrich*(36)].

Es wäre also eine Hyperfunktion der Nebennieren für die Frakturheilung günstiger zu beurteilen als eine Hypofunktion. Es liegen auch schon Beobachtungen über Kallusverzögerung bei Nebenniereninsuffizienz vor [*Heydemann*(65)]. Die Exstirpation beider Nebennieren führt meist zum Tode der Versuchstiere. *Carnot* und *Haver*(29) machten jedoch Experimente an Hunden, indem sie ihnen täglich 6 mg Adrenalin einspritzten und sahen dabei schnellere Kallusbildung als bei ihren Kontrolltieren. Im Gegensatz dazu beobachtete *Kozdoba*(80) bei experimenteller Hyperadrenalinämie verzögerte Bildung des knöchernen Kallus. Über die Bedeutung der Nebennieren für die Pseudarthrosenentstehung läßt sich heute noch nicht mehr sagen.

Über die Beeinflußbarkeit der Knochenbruchheilung durch krankhafte Hypophysenhormonwirkung liegen Beobachtungen von verschiedener Seite vor. *Biedel*(11) hat schon 1911 auf den Einfluß der Hypophyse auf das Knochenwachstum hingewiesen. *Bergmann*(10) fand bei Versuchen mit dem Zondeckschen Hypophysenhormon meistens eine stärkere Kallusbildung, die er jedoch nicht auf eine spezifische Wirkung zurückführt, da gegenüber den Kontrollversuchen mit anderen Inkreten sowie mit Kasein und Serum kein merklicher Unterschied vorhanden war. *Pankratiew*(114) und *De Rienzo*(125) glaubten jedoch eine deutliche Anregung der Ossi-

fikation durch Hypophysenhormone feststellen zu können. Soweit es sich in derartigen Versuchen um zusätzliche Hormonzufuhr bei normalen, gesunden Tieren handelt, dürfen wir wohl mit *Boeminghaus*(19) annehmen, daß die Knochenbruchheilung ohne unser Zutun in optimaler Form abläuft und durch Zufuhr von Hormonen wahrscheinlich kaum gesteigert wird. Wenn man die Wirkung hormonaler Einflüsse beobachten will, muß man die Versuche an Tieren mit hormonaler Unterbilanz vornehmen. So hat *Heydemann*(66) in seinen Tierexperimenten erst eine Schädigung des Hypophysenvorderlappens gesetzt und konnte dann nicht nur das Auftreten der bekannten klinischen Symptome der Hypophysenunterfunktion beobachten, sondern auch ausgesprochene Pseudarthrosen entstehen sehen. Die durch die Schädigung der Hypophyse entstandene Störung der Knochenbruchheilung konnte durch Präphysoninjektionen wieder behoben werden. *Spinelli* und *Talia*(138) fanden Anregung der Kallusbildung durch Reizbestrahlung des Hirnanhanges, verzögerte Kallusbildung nach Schädigung desselben. Nach *Eitel* und *E. W. Lexer*(39) kommt es durch Behandlung mit dem thyreotropen Hormon der Hypophyse zu einem früheren Einsetzen und längeren Anhalten der Bruchhyperämie, wodurch die Bedingungen für ein rasches Ausheilen von Frakturen sich günstiger gestalten. *König*(78) konnte mit dem thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens Heilerfolge bei Frakturpatienten mit herabgesetztem Grundumsatz erzielen, wenn auch — worauf wir nun gleich noch zu sprechen kommen — Tyroxin oder noch besser Ellithyran bedeutend zuverlässiger in der Wirkung waren.

Steinlin(139) hat im Tierexperiment die Wirkung des Schilddrüsenverlustes auf die Frakturheilung erforscht. Das Ergebnis seiner Untersuchung ist folgendes: Die Störung der Frakturheilung besteht bei Verlust der Schilddrüse in einer Verzögerung der Kallusbildung. Es sind alle Stadien der Kallusentwicklung gleichmäßig betroffen. Auch die Rückbildung des überschüssigen Kallusgewebes, also die Entwicklung der definitiven Knochenbrücke an der Frakturstelle ist deutlich verzögert. Die Frakturheilung ist jedoch bei den thyreopriven Tieren nicht aufgehoben, nur in all ihren Phasen verlangsamt. Entsprechende Ergebnisse zeitigten die Versuche von *Bayon*(9), *Bergmann*(10) und anderen. Schon in der um das Jahr 1900 erschienenen Arbeit von *Steinlein* findet man Hinweise auf therapeutische Erfolge mit Schilddrüsenhormon bei verzögerter Knochenbruchheilung. 1930 empfahl *Baetzner*(3) in einer kurzen Mitteilung neuerdings diese Behandlung. Seitdem findet man in der Literatur häufig Berichte über die günstige Wirkung

von Schilddrüsenpräparaten bei verzögerter Frakturheilung und sogar bei Pseudarthrosen [*Großkopf*(53), *Bolten*(20), *König*(73), *Cerqua*(30), *Paas*(100), *Hufschmid*(69), *Baumann*(8), *Kozdoba*(80), *Payr*(115), *Bonaccorsi*(21), *Heller*(63) u. a.].

König(78) fiel auf, daß seine Kranken mit sehr langsam heilenden Knochenbrüchen oder beginnenden Pseudarthrosen häufig den Eindruck eines langsamen allgemeinen Stoffwechsels machten. Er fand bei Untersuchungen des Grundumsatzes diesen Eindruck meistens bestätigt. Er gab bedeutend höhere Dosen, als sie von *Baetzner* angegeben wurden, und hielt so den Grundumsatz bei solchen Patienten etwas oberhalb der Norm. Unter diesen Umständen heilten die Knochenbrüche dann fast immer in kurzer Zeit aus. Ellithyran soll in der Wirkung noch zuverlässiger sein wie Thyroxin. Man findet bei den oben erwähnten Autoren zahlreiche überzeugende Schilderungen von Erfolgen mit Schilddrüsenpräparaten bei drohender Pseudarthrosenbildung.

Wie kann man sich diese Erfolge erklären? Die Tierversuche von *Steinlin* bewiesen zwar, daß das Schilddrüsenhormon für die Frakturheilung förderlich ist, aber auch daß es zur knöchernen Verheilung einer Fraktur nicht unbedingte Notwendigkeit ist. Denn die Frakturheilung war beim thyreopriven Tier nicht aufgehoben. *Horrel* und *Morel*(68) konnten bei ihren Katzen überhaupt keinen deutlichen Einfluß der Schilddrüsenentfernung auf die Knochenbruchheilung feststellen. Dagegen bestätigten *Bayon*(9), *Palleri* und *Morgari*(112), *Chapellier*(31) auch im Tierversuch die schon am Menschen beobachtete Wirkung des Thyreoidins auf die Kallusbildung.

Nakamura(105) setzte an Versuchstieren Frakturen und untersuchte eine Woche später die Schilddrüse. Sie bot das histologische Bild der Hypofunktion. Tötete er seine Versuchstiere erst in der zweiten Woche, so zeigte die Schilddrüse ein mehr auf Hypersekretion hindeutendes Bild. In Anlehnung an die Theorie einer Pancreasschädigung durch Gewebszerfallstoffe kann man auch eine entsprechende, zur Hypofunktion führende Schädigung der Schilddrüse nach Eintritt der Fraktur vermuten, die aber ein gesunder Körper im Lauf einer Woche nicht nur überwindet, sondern mit Hyperfunktion der Schilddrüse beantwortet. *Nakamura* ist also der Ansicht, daß der Körper in der zweiten Woche nach Eintritt einer Fraktur Thyroxin in erhöhtem Maße produziert, worin wir nach dem Vorausgegangenen nur einen zweckmäßigen, die Knochenbruchheilung fördernden Vorgang sehen würden. Es mag daran erinnert werden, daß *Nakamura* auch Hypersekretion der Epithelkörperchen nach Frakturen histologisch feststellen konnte, ferner daß die ver-

mutliche Leistungssteigerung der Schilddrüse ungefähr gleichzeitig mit dem Ansteigen des Calciumblutspiegels einhergeht. Eine direkte Beeinflussung des Kalkstoffwechsels durch die Schilddrüse besteht jedoch sicherlich nicht. Die Thyroxinwirkung soll der Vermittlung eines zentralen Organes, eines Zentrums, das vielleicht im Zwischenhirn zu suchen ist, bedürfen [*v. Verebély*(150)]. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der allgemein belebende, leistungssteigernde Einfluß des Thyroxins auf dem Wege des vegetativen Nervensystems zustande kommt. Der Einfluß des Schilddrüsenhormons würde sich aber dann auf den Bahnen des vegetativen Nervensystems gleichmäßig auf alle Teile des Körpers verteilen. Mag man das Auftreten der Bruchhyperämie als Funktion des vegetativen Nervensystems betrachten, so ist doch nicht einzusehen, wie ein Reiz, der das ganze System von seinem Zentrum aus erregt, nur an einer kleinen Stelle des Körpers zur Auswirkung kommen soll. Trotzdem konnte von *Eitel* und *E. W. Lexer*(39) beobachtet werden, daß nach Behandlung mit dem thyreotropen Hormon die für die Kallusbildung nötige Bruchhyperämie früher einsetzt und länger anhält. Wenn sich auch aus dieser Beobachtung eine ganz spezifische Wirkung der Schilddrüse auf den Frakturheilungsvorgang ableiten läßt, so erscheint es doch nicht sehr wahrscheinlich, daß wir in der Schilddrüse die Drüse des endokrinen Systems gefunden haben, die für einen normalen Verlauf bzw. für eine Entgleisung der Knochenbruchheilung anzuschuldigen ist. Die Tierversuche haben bewiesen, daß jede Hormondrüse mit den Vorgängen der Kallusbildung verknüpft ist. Sogar zur Zirbeldrüse weisen noch einige Fäden [*Heydemann*(65), *Engel*(41)]. Es ließ sich aber kein spezifisches Hormon finden, das für eine normale Verheilung eines Knochenbruches verantwortlich zu machen ist. Abgesehen von der Thymusdrüse beim jugendlichen Tier und der Hypophyse, jener Drüse, von der aus das Zusammenspiel der Inkretdrüsen gesteuert wird, erfuhr die Frakturheilung bei Ausschaltung einzelner Hormondrüsen nur eine mehr oder minder intensive Verzögerung, aber keine vollständige Aufhebung.

Kommen wir nun noch einmal auf die Frage zurück: Wie kommt es, daß man gerade von Tyroxinkuren bei schlecht heilenden Frakturen die schönsten Erfolge von allen therapeutischen Versuchen auf hormonalem Wege gesehen hat? Vielleicht schon deshalb, weil Hypothyreoidismus wenigstens in manchen Gegenden zu den häufigsten Störungen von seiten des endokrinen Systems gehören. Ferner weil wir bereits sehr gute und zuverlässige Schilddrüsenpräparate besitzen. Vielleicht ist aber die Erklärung des Erfolges in ganz

anderer Richtung zu suchen. Von *Schittelhelm* und *Eisler*(131) wird betont, daß bei leichter Dysfunktion der Schilddrüse eine vorübergehende Thyroxintherapie die Störungen endgültig beseitigen kann, sei es nun, daß diese Störungen bedingt sind durch eine mangelhafte Funktion der Schilddrüse selbst, oder daß sie beruhen auf einer herabgesetzten Reaktionsfähigkeit der Erfolgsorgane. „Gelegentlich vermag vielleicht auch eine vorsichtige Thyroxinbehandlung eine vorübergehende Regulationsstörung im endokrinen System, auch wenn sie nicht primär von der Schilddrüse ausgeht, beheben." In diesen Sätzen sehen wir zunächst die theoretische Rechtfertigung einer Thyroxinkur, die *Paas*(110) nicht nur bei nachweisbarem Hypothyreoidismus, sondern auch wenn keine innersekretorischen Störungen faßbar sind, für angezeigt hält.

Es wäre auch Folgendes denkbar: Infolge konstitutioneller Minderwertigkeit der Schilddrüse oder infolge einer besonders schweren Fraktur (großer Bluterguß, starke Knochensplitterung), von welcher große Mengen Abbaustoffe ins Blut gelangen, kommt es zu einer besonders schweren, toxischen Schädigung der Glandula thyreoidea, wovon sich diese Drüse von selbst nicht mehr erholt, erst recht nicht die mit der zweiten Woche einsetzende Heilphase an der Bruchstelle durch Hypersekretion unterstützen kann. Wenn diese Theorie stimmt, wäre leicht einzusehen, daß wir in solchen Fällen durch eine rechtzeitige Thyroxinkur sehr viel helfen können. Eine gewisse Betonung liegt auch auf dem Wert „rechtzeitig". Denn denken wir an den Ausspruch *John Hunters*: Eine Schädigung ist auch die Ursache dafür, daß der Schaden wieder beseitigt wird. Die Fraktur ist es, die all die zweckmäßigen Vorgänge auslöst, die zur Heilung dieser Fraktur dienen. Solche Vorgänge sind z. B. die Bruchhyperämie, das Ansteigen des Calciumspiegels im Blut und vielleicht auch die Leistungssteigerung der Schilddrüse, wahrscheinlich des ganzen endokrinen Systems. Die durch die Fraktur entstandene Gewebsschädigung am Körper wird auf jeden Fall irgendwie beseitigt. Wenn es zu keiner knöchernen Verheilung kommt, dann entsteht zum mindesten eine bindegewebige Narbe an Stelle dieser im Körper gelegenen „Wunde". Damit erlischt aber der Reiz, der die Regenerationsvorgänge im Körper auslöst. Bei einer veralteten Fraktur wird die Intensität dieses Reizes nur mehr schwach sein, auch wenn wir durch wiederholte Röntgenkontrollen erkennen können, daß an der Bruchstelle noch nicht Ruhe eingetreten ist. So wird denn das Wesentliche bei Behandlung einer veralteten Fraktur oder einer Pseudarthrose immer darin bestehen einen starken Reiz, d. h. eine neue Schädigung an der Bruchstelle zu

setzen. Dadurch können wir die zur Heilung notwendigen Vorgänge noch einmal auslösen. Und nun werden wir beim zweiten Versuch des Organismus den Schaden zu beseitigen medikamentös eingreifen. Haben wir während der ersten Heilungsperiode eine Anormalität beobachtet, können wir zielbewußt vorgehen. Konnten wir kein Versagen einer die Bruchheilung fördernden Reaktion des Organismus erkennen, so sollte man vor allem eine Thyroxinkur versuchen.

V. Störungen von seiten des Nervensystems.

Aus klinischen Beobachtungen, die bei Tabes dorsalis, Syringomyelie, Poliomyelitis anterior, dann aber auch bei anderen Erkrankungen und Verletzungen des zentralen oder peripheren Nervensystems gesammelt wurden, ist es schon seit langem bekannt, daß dem Nervensystem ein Einfluß auf die Frakturheilung zukommt. Es ist natürlich schwer zu sagen, wieweit es sich dabei um direkte oder indirekte Einwirkungen handelt. Bei motorischen Lähmungen mag mangelnde Ruhigstellung der Fraktur durch Fehlen der Muskelkontraktionen eine Rolle spielen. Bei Hemmung der Schmerzempfindung und Störung der Tiefensensibilität mag der Gang der Heilung indirekt und zwar durch dauernde traumatische Schädigungen unterbrochen werden. Sicherlich sind aber bei den meisten Nervenkrankheiten auch die Fasern und Zentren des vegetativen Nervensystems miterkrankt, wodurch es dann auf direktem Weg zur Störung der Frakturheilung kommt.

Bräucker (25) hat eine sehr genaue klinische Beobachtung einer trotz kunstgerechter Behandlung in 269 Tagen entstandenen fibrinösen Oberschenkelpseudarthrose mitgeteilt, die jedoch nach Ramiresektion von L_4 und L_5 zur Heilung gebracht werden konnte. Wir wissen, daß die Blutdurchströmung und damit die Ernährung von Geweben unter dem Einfluß des Nervensystems steht. Nach *Sudeck* (144) können die nicht direkt innervierten Organe wie zum Beispiel der Knochen keine andere Abhängigkeit vom Nervensystem haben als diese. Einzig und allein Erkrankungen des vegetativen Nervensystems können den Heilungsverlauf einer Fraktur direkt stören. Solche Erkrankungen können bedingt sein durch degenerative oder entzündliche Prozesse im Rückenmark, wo die vegetativen Zentren sitzen, oder durch Entzündungsprozesse in den Ganglien des Grenzstranges (Ganglionitis).

Das vegetative Nervensystem scheint in den Heilungsprozeß jeder Knochenverletzung eingeschaltet zu sein. Der Reiz entsteht peripher

an der Bruchstelle, verläuft zentral zum Rückenmark, erregt dort reflektorisch neue Reize, die den Gefäßen einer größeren Körperregion, z. B. einer ganzen Extremität mitgeteilt werden *[Zondeck*(154)]. Nach *Sudeck* folgt der lokalen Hyperämie an der Bruchstelle bald eine collaterale Hyperämie der gesamten Extremität, die von einer Fraktur getroffen wurde. Diese collaterale Hyperämie ist zweckmäßig für die Frakturheilung. Es kommt infolge der Gefäßdilatation in der gesamten Extremität zu einer Verlangsamung der Blutströmung und damit zu einer Anreicherung besonders des Kapillarblutes mit sauren Stoffwechselschlaken, in erster Linie mit Kohlensäure. Die Extremität gerät in einen Zustand der allgemeinen trophischen Veränderung *(Sudeck)*. Die Haut wird weich, eventuell cyanotisch, die Haare wachsen stärker und es bilden sich Ödeme. Zweckmäßig mag dieser Vorgang deshalb sein, weil es durch die Anreicherung des Blutes mit sauren Stoffwechselprodukten zu einer Calciummobilisation aus den Knochen der Extremität kommt, was sich in Knochenatrophie, die man früher wohl fälschlich als Inaktivitätsatrophie aufgefaßt hat, äußert.

Man vermutet in der reflektorisch bedingten „collateralen Hyperämie" einen Vorgang, durch den Calcium für die calciumbedürftige Frakturstelle frei gemacht wird. Wir haben somit einen dritten Weg erkannt, auf dem sich der Organismus das für den Kallus nötige Calcium verschaffen kann. Der erste Weg war die Verschiebung des Säure-Basengleichgewichtes im Blut zur sauren Seite, der zweite Hyperfunktion der Epithelkörperchen und der dritte nun die „collaterale Hyperämie" und die dadurch bedingte verlangsamte Blutströmung mit Veränderungen des Blutchemismus, wodurch es ebenfalls wenigstens in einem Teil des Blutes zu einer Verschiebung der Reaktion zur sauren Seite kommt. Auf diese Art und Weise ist es uns nun auch verständlich, daß z. B. bei Insuffizienz der Epithelkörperchen dennoch eine Konsolidierung einer Fraktur zustande kommen kann.

Es ist klar, daß die collaterale Hyperämie nur für die regenerative Phase der Knochenbruchheilung zweckmäßig ist, nicht aber für die Differenzierungsphase, in der sich das jugendliche Kallusgewebe in Knochen umbilden soll [*Guerrissi*(54)]. *R. Watson Jones*(71) konnte experimentell beweisen, daß Hyperämie zu Kalkabbau führt, andererseits kommt es bei schlechter Blutversorgung eines Gewebsbezirkes zur Verkalkung. Die collaterale Hyperämie wirkt also auf die Frakturheilung störend, wenn sie zu lange bestehen bleibt. *Bräucker*(25) spricht von einem Liegenbleiben dieses reflektorisch-peripher ausgelösten Erregungszustand der Vasodila-

tatoren, was zur Pseudarthrosenbildung Anlaß geben kann. Durch Ramiresektion an den entsprechenden Segmenten konnte *Bräucker* bei seinem Fall die krankhafte Reflextätigkeit durchbrechen und eine knöcherne Ausheilung der Pseudarthrosen erreichen.

Daß es solche neurotrophischen Störungen nach oft sogar ganz geringfügigen Verletzungen des Knochens, der Knochenhaut oder nur des Bandapparates auch bei Menschen mit anscheinend vollkommen gesundem Nervensystem gibt, beweist die sogenannte Sudecksche Knochenatrophie. *Sudeck* (144) erklärt diese als einen Reflex des vegetativen Nervensystems, der zur Größe des peripheren Reizes in gar keinem Verhältnis steht. Die Sudecksche Knochenatrophie stellt nur die krankhafte Steigerung der nach jeder Fraktur beobachteten Knochenatrophie dar, die meistens als Inaktivitätsatrophie bezeichnet wird. Da wir die Reaktion des vegetativen Nervensystems auf den Frakturreiz auch bei anscheinend gesunden Menschen so verschieden stark und anhaltend ausfallen sehen, ist zu vermuten, daß noch unbekannte Faktoren, vielleicht Konstitution, hier eine Rolle spielen.

Die experimentellen Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigen, ob das Nervensystem einen Einfluß auf die Heilung von Knochenbrüchen hat, haben zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt und man findet darüber sehr sich widersprechende Angaben. Während *Ollier* (108), *Kapshammer* (74), *Muskatello* und *Damascelli* (103) keinen deutlichen Unterschied in der Heilung feststellen konnten, wurde von *Röchling* (127), *Biagi* (12), *Bouglé* (22) eine Verzögerung der Kallusbildung nach Nervendurchschneidung beobachtet. Im Gegensatz hierzu fand *Kusmin* (84) am gelähmten Glied umfangreichere und festere Kallusbildung und hebt hervor, daß die Ossifikation schneller fortschreitet.

Colp, Kasabach und *Nage* (34), ebenso *W. Felix* untersuchten im Tierexperiment den Einfluß der Sympathektomie auf die Frakturheilung. Sie beobachteten dabei eine beträchtlich stärkere Vascularisation als im Kontrollversuch und glaubten auch eine Beschleunigung der Kallusbildung auf diese Weise erreicht zu haben. *Key* und *Marx* (76) konnten keinen Unterschied im Heilungsverlauf einer Fraktur nach entsprechender Sympathektomie gegenüber ihren Kontrollversuchen sehen. *Mc Master* (98) beobachtete von der Sympathektomie keine günstige Wirkung auf die Frakturheilung bei normalen Tieren. Er konnte sogar in einem Fall eine ausgesprochen schnellere Heilung an der nicht sympathektomierten Seite des Tieres nachweisen. *E. W. Lexer* (88) hält die Sympathikusdurchtrennung bei Pseudarthrosen für zwecklos. Bei seinen Tierversuchen fand er

bei frischen Frakturen zwar eine vermehrte Kallusbildung infolge verstärkter Bruchhyperämie, aber auch verstärkte Abbauerscheinungen, die zur Verzögerung der Kallusfestigung führten. *Guerrissis* Ansicht ist, daß arterielle Hyperämie, hervorgerufen durch Sympathektomie, zwar die Heilung anregt, die Ablagerung von Kalksalzen aber verhindert.

Sicherlich berauben wir durch eine indikationslose Sympathektomie den Organismus um ein Organ, das bei der Frakturheilung einen Zweck zu erfüllen hat, dessen Ausfall aber offensichtlich nicht unersetzlich ist. Haben wir bei einer schlecht heilenden oder pseudarthrotisch werdenden Fraktur deutliche Anzeichen neurotrophischer Störungen, so scheint die Sympathikusausschaltung für dieses Gebiet ein erfolgreicher Weg der Behandlung zu sein. *A. Bier*(17) nahm auf dem Chirurgenkrongreß 1930 zu diesem Problem Stellung. Er führte aus, daß die oft künstlich gesetzten Frakturen bei spinaler Kinderlähmung, also an gelähmten Extremitäten, mit ebenso gutem Kallus heilen, als bei normaler Innervation. Aber beim Tabiker und Syringomyelitiker heilen die Frakturen schlecht. Er kommt auf Grund dieser Beobachtung zu dem Schluß: „Gestörte Innervation wirkt auf die Kallusbildung schlechter als aufgehobene".

Es wurde in vorliegender Arbeit ein Überblick über den Stand unseres Wissens von den inneren Ursachen der Pseudarthrosenbildung gegeben. Zweifellos ist Ätiologie und Therapie der Pseudarthrosen immer noch ein Problem, das bis zu seiner restlosen Klärung noch vieler Forschertätigkeit bedarf. Es darf nicht vergessen werden, daß *A. Bier*(13) eine große Anzahl von Pseudarthrosefällen genauestens beboachtet und beschrieben hat, die gerade durch einen üppig wuchernden Kallus charakterisiert sind, die also mit den Pseudarthrosen nach verzögerter oder mangelhafter Kallusbildung gar nichts zu tun haben. Diese von *Bier* beschriebene Art von Pseudarthrosen ist weiter dadurch gekennzeichnet, daß sie mit großer Hartnäckigkeit an der einmal pseudarthrotisch gewordenen Stelle haften und allen therapeutischen Versuchen trotzen. Die Erklärung für die Entstehung dieser „gemeinen" Pseudarthrosen ist nach *Bier* weder in lokalen Ursachen noch in solchen inneren Störungen des Organismus, wie sie im Vorausgegangenen erörtert wurden, zu suchen. *Bier* kommt vielmehr über den Begriff der örtlich entstehenden und örtlich wirkenden Hormone, durch deren Reiz sich die Regeneration des Knochens vollzieht, zu der Theorie,

daß bei Entstehung von Pseudarthrosen ein „metaplastischer Reiz" am Werke ist. Unter diesem metaplastischen Reiz kommt es zur Falschgelenkbildung. Er haftet mit großer Hartnäckigkeit an der Pseudarthrosestelle und ist häufig auch durch ausgedehnte Resektion der Pseudarthrose nicht zu entfernen.

Die in der Literatur angegebenen lokalen Ursachen der Pseudarthrose-Entstehung sind fast ebenso zahlreich wie die inneren Ursachen. Es lassen sich dagegen, daß Interposition von Weichteilen, mechanische Einflüsse auf den Kallus, anatomisch-funktionelle Störungen die Schuld an der Entstehung von Pseudarthrosen tragen, Einwände und Gegenbeweise bringen. Es gelingt schwer im Tierexperiment Pseudarthrosen hervorzurufen. Wenn es gelingt, dann sind es immer sehr schwer wiegende Schädigungen, die man setzen mußte. Dagegen sehen wir Pseudarthrosen bei Menschen, die uns sonst meist vollkommen gesund erscheinen. Man neigt deshalb zu der Ansicht, daß wahrscheinlich immer mehrere, an und für sich vielleicht geringfügige innere und äußere Störungen zusammentreffen müssen, damit verzögerte Kallusbildung und Pseudarthrosen nach verzögerter Kallusbildung entstehen.

Zusammenfassend sei noch kurz die aus dem Vorausgegangenen sich ergebende Ansicht über die Ätiologie der Pseudarthrosen nach verzögerter Knochenbruchheilung wiedergegeben.

In den ersten 8 bis 10 Tagen nach Eintritt einer Fraktur geschehen auf dem Trümmerfeld der Bruchstelle nur Aufräumungsarbeiten und vorbereitende Maßnahmen, wie Vitalitätssteigerung der Osteoblasten, Vermehrung derselben, Herbeischaffung von Baustoffen und Ausbildung von Bahnen, auf denen der Transport erfolgen kann. Diese Vorbereitungen für den Aufbau werden ausgelöst durch einen Reiz. Die Abbaustoffe aus den Gewebstrümmern an der Bruchstelle sind dieser Reiz.

Nach einer gewissen Zeit, die man wohl nicht allzu lange zu bemessen hat, sind diese Gewebstrümmer aus dem Körper fortgeschafft und damit erlischt nun der Reiz, der die für die Knochenbruchheilung zweckmäßigen Vorgänge im Organismus auszulösen hatte.

Nun beginnt die Zeit des Aufbaus. Dieser wird rasch vonstatten gehen, wenn der Körper prompt und ausgiebig auf den erwähnten Reiz reagiert hat. War die Zeit infolge falscher Ernährung, in der wichtige Stoffe, wie z. B. das Eiweiß oder Vitamin C fehlten, oder infolge schwerer Krankheiten, infolge Störungen im edokrinen oder Nervensystem schlecht benützt worden oder ist diese Zeit ungenützt geblieben, so geht der Bau langsam vonstatten oder wird

überhaupt nicht fertig. Zur Ruhe kommt die Bruchstelle aber trotzdem. Die im Körper gelegene „Wunde" wird zur Narbe. Die Markhöhlen verschließen sich und es wird die Lücke von einem bindegewebigen oder knorpeligen Narbengewebe ausgefüllt, in dem sich meist eine längliche, mit einer Flüssigkeit gefüllte Cyste, der Pseudarthrosespalt, vorfindet. Manchmal entsteht auch ein ausgeprägtes Falschgelenk mit Gelenkspalt, Gelenkflächen und Gelenkkapsel.

Für die Therapie ergeben sich daraus Folgerungen: Zunächst muß ein neuer, starker Reiz geschaffen werden, indem man einfach neue Gewebstrümmer an die Bruchstelle heranbringt. Man wird die Bruchenden aneinander reiben, das Narbengewebe zu zerreißen versuchen. Man setzt durch Anbohrung, durch Aufsplitterung der Pseudarthrose eine neue Schädigung und damit den neuen Reiz. Man wird vielleicht gut tun nach Freilegung der Pseudarthrose die Markhöhlen wieder zu eröffnen und sogar die ganze Narbe an der alten Bruchstelle zu resezieren. Durch ein Knochentransplantat, das ja allmählich der Auflösung verfällt, bringen wir eine große Menge von Gewebstrümmern an die Frakturstelle, erreichen außerdem dadurch eine Fixation der Knochenstümpfe und weisen vielleicht damit der Regeneration des Knochens den richtigen Weg.

Nun müssen die Vorbereitungen im Organismus für den Bau der definitiven Brücke über die Knochenlücke wieder von Neuem beginnen. Diese Brücke wird wieder unvollkommen werden, wenn noch die gleichen Störungen, die das erstemal die Knochenbruchheilung zum Scheitern brachten, im Organismus vorhanden sind und wenn es uns nicht gelingt diese Störungen zu erkennen und therapeutisch zu beeinflussen. Unsere Vermutungen, bzw. unser Wissen um solche Störungen im menschlichen Organismus wurde in vorliegender Arbeit dargestellt.

Es sei mir gestattet Herrn Professor *Dr. Georg Magnus* für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates sowie für zahlreiche Anregungen ergebenst zu danken.

Literaturverzeichnis

(1) *Abderhalden* und *Wertheimer*, Ernährung und Zellfunktionen. Pflügers Arch. 213, 321.
(2) *Adamesteami*-Paris, Münchn. med. Wochenschr. 1935, 195.
(3) *Baetzner*, Zentralbl. Chir. 1930, 2906.
(4) *Bankoff*, Z. org. Chir. 66, 724.
(5) *Bartoli*, Z. org. Chir. 45, 602.
(6) *Basch.* Ib. Kinderheilk. 64 (1906); Dtsch. med. Wochenschr. 1913, 30.
(7) *Bauer K. H.*, Allg. Konstitutionslehre. In: Kirschner-Nordmann: Chirurgie 1930.
(8) *Baumann*, Zentralbl. Chir. 1931, 655.
(9) *Bayon*, cit. nach Brandt, Verzögerte Knochenbruchheilung und Pseudarthrosenbildung, G. Thieme 1937.
(10) *Bergmann*, Dtsch. Z. Chir. 233, 302.
(11) *Biedel*, Innere Sekretion, 2. Aufl., I. Teil.
(12) *Biagi*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(13) *Bier A.*, Arch. klin. Chir. 127, 1.
(14) Ders., cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(15) Ders., cit. nach Tammann, Arch. klin. Chir. 165, 473.
(16) Ders., Med. Klin. 1905, 1/2.
(17) Ders., Chir. Kongreß 1930, Arch. klin. Chir. 162, 233.
(18) *Boeminghaus* und *Mondry*, Arch. klin. Chir. 161, 273.
(19) *Boeminghaus*, Z. org. Chir. 62, 364.
(20) *Bolten*, Z. f. Orthop. 64, 314.
(21) *Bonaccorsi*, Orthop. e. traumat. App. Mot. 4, 555. Z. org. 62, 229.
(22) *Bouglé*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(23) *Brandes*, Arch. klin. Chir. 148, 172.
(24) *Brandt*, Verzögerte Knochenbruchheilung und Pseudarthrosenbildung, Georg Thieme, Leipzig 1937.
(25) *Bräucker*, Arch. klin. Chir. 177, 116.
(26) *Brun H.*, Lucern. Über das Wesen und die Behandlung von Pseudarthrosen. Aus „Zur Diagnose und Behandlung der Spätfolgen von Kriegsverletzungen".
(27) *Bruns P.*, Die Lehre von den Knochenbrüchen, Deutsche Chirurgie Bd. 26—27. Stuttgart, F. Enke 1886.
(28) *Canal*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(29) *Carnot* und *Haver*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(30) *Cerqua*, Z. org. Chir. 66, 9.

(31) *Chapellier*, Lyon thèse de Doctorae 1900, 83.
(32) *Charrin*, cit. nach Stocker, Dtsch. Z. Chir. 231, 714.
(33) *Chiariello*, Ann. ital. Chir. 1923.
(34) *Colp*, *Kasabach* und *Mage*, Z. org. Chir. 66, 141.
(35) *Dabasi*, Z. org. Chir. 62, 231.
(36) *Dietrich*, Arch. klin. Chir. 136, 388.
(37) *Dragstedt* und *Kearns* jr., Arch. Surg. 24, 893. Z. org. 60, 622.
(38) *Eden*, Münchn. med. Wochenschr. 1924, II, 1160.
(39) *Eitel* und *E. W. Lexer*, Arch. klin. Chir. 185, 587.
(40) *Engel*, Dtsch. Z. Chir. 242, 213.
(41) Ders., Dtsch. Z. Chir. 244, 591.
(42) *Erdheim*, Frankf. Z. Path. 1911, 175.
(43) *Fine* und *Brown*, cit. nach Dragstedt, s. Nr. 37.
(44) *French*, cit. nach Dragstedt, s. Nr. 37.
(45) *Frey*, Dtsch. Ges. Chir. 1926.
(46) *Ghiron*, cit. nach Dragstedt, s. Nr. 37.
(47) *Gläßner* und *Haß*, Klin. Wochenschr. 1928, 1633.
(48) *Gläßner*, Berl. klin. Wochenschr. 1918, 1127.
(49) *Goetze* und *Brackerts*, Arch. klin. Chir. 178, 565.
(50) *Goldner*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(51) *Gortner*, cit. nach Stocker, s. Dtsch. Z. Chir. 231, 714.
(52) *Grauer*, Z. org. Chir. 61, 559.
(53) *Großkopf*, Med. Welt 1932, 1245.
(54) *Guerrissi*, Z. org. Chir. 72, 175.
(55) *Gurlt*, cit. nach Bruns, s. Nr. 27.
(56) *Gussarow*, cit. nach Pincussen und Neumann, Arch. klin. Chir. 165, 483.
(57) *Gyurik* und *Dax*, Z. org. Chir. 60, 13.
(58) *Haas* und *Hauke*, Dtsch Z. Chir. 247, 724.
(59) *v. Halàsz* und *Marx*, Arch. klin. Chir. 169, 121.
(60) *Hammett*, cit. nach Dragstedt, s. Nr. 37.
(61) *Hanke*, Münch. med. Wochenschr. 1935, 1777 und 1811.
(62) Ders., Dtsch. Z. Chir. 247, 317.
(63) *Heller*, Zentralbl. Chir. 1931, 1578.
(64) *Hetényi*, Z. exper. Med. 43, 123 (1924), I. und II. Mitteilung.
(65) *Heydemann*, Bruns Beitr. 162, 362.
(66) Ders., Zentralbl. Chir. 1934, 1113.
(67) *Hinz*, Arch. klin. Chir. 148, 171.
(68) *Horrel* und *Morrel*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(69) *Hufschmid*-Gleiwitz, Chir. Kongreß 1930.
(70) *Hundsdörfer*, Arch. klin. Chir. 157, 29.
(71) *Jones*, *R. Watson*, Z. org. Chir. 68, 296.
(72) *Israel*, Arch. klin. Chir. 148, 157.
(73) *Israel* und *Fränkl*, Klin. Woschenschr. 1926, I, 94.
(74) *Kapsammer*, Arch. klin. Chir. 56, 348.
(75) *Katzenstein*, Arch. klin. Chir. 148, 173.
(76) *Key* und *Marx*, Z. org. Chir. 62, 573.

(77) *Klose* und *Vogt*, Brun's Beitr. 69, 1.
(78) *König W.*, Münchn. med. Wochenschr. 1935, 862.
(79) *Konjetzny* und *Weiland*, cit. nach Timpe, Zentralbl. Chir. 1935, 112.
(80) *Kosdoba*, Z. org. Chir. 58, 363.
(81) *Kosdoba* und *Schtserbina*, Münchn. med. Wochenschr. 1935, 1335.
(82) *Costic*, Z. org. Chir. 62, 15.
(83) *Ksendzovskij*, Z. org. 57, 383.
(84) *Kusmin*, Allg. Wien. med. Ztg. 1882.
(85) *Lauche*, cit. nach v. Redwitz, Arch. klin. Chir. 182, 649 und Münchn. med. Wochenschr. 1935, 1427.
(86) *Lériche*, Gaz. Hôp. Nr. 100 (1927).
(87) *Lexer E.*, Arch. klin. Chir. 119, 520.
(88) *Lexer E. W.*, Beitr. klin. Chir. 159, 372.
(89) *Liesegang*, Z. Chysiologie 11, 347 (1910).
(90) *Lobmayer*, cit. nach v. Halàsz und Marx, s. Nr. 59.
(91) *Löhr*, cit. nach Hundsdörfer, s. Nr. 70.
(92) *Lucke*, Grundzüge d. patholog. Physiologie, J. Springer 1936.
(93) *Magnus*, Arch. klin. Chir. 189, 191.
(94) *Marsiglia*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(95) *Natti*, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 24, 665.
(96) *May H. H.*, Dtsch. Z. Chir. 239, 184.
(97) *Mc Callum* und *Vögtlin*, Zentralbl. f. Grenzgeb. 11.
(98) *Mc Master*, Z. org. Chir. 67, 365.
(99) *Michaeli L.*, Brun's Beitr. 153, 153.
(100) *Mirvish*, cit. nach Ber. Gynäk. 12, 416.
(101) *Müller W.*, Die normale und patholog. Physiologie des Knochens, Barth-Leipzig 1924.
(102) *Murray*, Z. org. Chir. 69, 678.
(103) *Muscatello* und *Damascelli*, Arch. klin. Chir. 58, 937.
(104) *Nakano*, Z. org. Chir. 52, 15.
(105) *Nakamura*, Z. org. Chir. 68, 617.
(106) *v. Noorden*, cit. nach Hundsdörfer, s. Nr. 70.
(107) *Ogawa*, cit. nach Dragstedt, s. Nr. 37.
(108) *Ollier*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(109) *Owen*, Z. org. Chir. 58, 763.
(110) *Paas*, Zentralbl. Chir. 1932, 2462.
(111) *Pacetto*, Z. org. Chir. 52, 14.
(112) *Palleri* und Morgari, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(113) *Pandolfini*, Z. org. Chir. 46, 735.
(114) *Pankratiew*, Arch. orth. Chir. 32, 424.
(115) *Payr*, Leipzig, Chir. Kongreß.
(116) *Peterson*, cit. nach Ravdin und Deon Jonas, Z. org. Chir. 36, 391.
(117) *Pincussen* und *Neumann*, Arch. klin. Chir. 165, 483.
(118) *Pommer*, Wiener klin. Wochenschr. 1917, 328.
(119) *Rabl*, Virch. Arch. 294, 335.
(120) *Ranzi* und *Tandler*, Wiener klin. Wochenschr. 1909, 980.

(121) *Ravdin* und *Deon Jonas*, Z. org. Chir. 36, 391.
(122) *Ravdin* und *Morrison*, cit. nach Dragstedt, s. Nr. 37.
(123) *v. Redwitz*, Arch. klin. Chir. 182, 649.
(124) *Reischauer*, cit. nach Tammann, Brun's Beitr. 160, 544.
(125) *De Rienzo*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(126) *Roegholt*, Arch. klin. Chir. 168, 783.
(127) *Röchling*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(128) *Rostock*, Allgemeines über Frakturen. Aus dem Handbuch der gesamten Unfallheilkunde von König-Magnus, 3. Bd., Stuttgart 1934.
(129) *Rubner*, cit. nach Timpe, Dtsch. Z. Chir. 237, 31.
(130) *Schilowzew*, Dtsch. Z. Chir. 209, 307.
(131) *Schittenhelm* und *Eisler*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 41.
(132) *Schönbauer*, Arch. klin. Chir. 123, 510.
(133) *Schotte*, Dtsch. med. Wochenschr. 1931, Nr. 20.
(134) *Sherman* und *Ishido*, cit. nach Roegholt, s. Nr. 125.
(135) *Sienhuber*, Z. klin. Med., Bd. 54 (1904).
(136) *Snow* und *Curtis*, cit. nach Brun's, s. Nr. 27.
(137) *Speed*, Z. org. Chir. 48, 505.
(138) *Spinelli* und *Talia*, Z. org. Chir. 53, 554.
(139) *Steinlin*, Arch. klin. Chir. 60, 247.
(140) *Stölzner*, cit. nach Brandt, s. Nr. 24.
(141) *Stocker*, Dtsch. Z. Chir. 231, 714.
(142) *Straub*, Dtsch. Arch. klin. Med. 117, 397.
(143) *Stuck*, Z. org. Chir. 57, 521.
(144) *Sudeck*, Dtsch. Z. Chir. 234, 596.
(145) *Tammann*, Brun's Beitr. 160, 544.
(146) Ders., Arch. klin. Chir. 165, 473. — Arch. klin. Chir. 167, 70.
(147) *Timpe*, Zentralbl. Chir. 1935, 112.
(148) Ders., Dtsch. Z. Chir. 237, 31.
(149) *Vara-Lopez*, Dtsch. Z. Chir. 212, 101.
(150) *v. Verebely*, Klin. Wochenschr. 1932, II, 1705.
(151) *Verneuil*, Bull. de l'acad. de méd. 47, 1883.
(152) *Vogel*, Dtsch. Z. Chir. 91, 141.
(153) *Watanabe*, Virchows Arch. 251, 281.
(154) *Zondeck*, Klin. Wochenschr. 1931, 49.

Lebenslauf

Am 8. März 1913 wurde ich in München als Sohn des praktischen Arztes *Dr. Anton Strähuber* und Frau *Rosa*, geb. Kammerer geboren. Ich besuchte nach vier Jahren Volksschule hier das Wittelsbacher Gymnasium, das ich am 17. März 1932 absolvierte. Von Mai 1932 bis Juli 1937 studierte ich an den Universitäten München und Hamburg Medizin und legte im Herbst 1937 in München das medizinische Staatsexamen ab. Im Jahr 1938 war ich als Medizinalpraktikant am Krankenhaus Nymphenburg-München bei Herrn Professor Geheimrat *Dr. Karl Schindler*, Herrn Professor *Dr. Hugo Kämmerer* und Herrn Professor *Dr. Fritz Brunner*. Am 28. Dezember 1938 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Zur Zeit bin ich als Volontärassistent am Krankenhaus rechts der Isar (München) bei Herrn Professor *Dr. Arnold Engelhard* tätig.